

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 10 月 10 日 (10.10.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/079204 A1

(51) 国際特許分類: C07D 487/04, A61K 31/519,  
A61P 3/10, 9/10, 25/16, 25/24, 25/28

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/03097

(22) 国際出願日: 2002 年 3 月 28 日 (28.03.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2001-93308 2001 年 3 月 28 日 (28.03.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和  
醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代田区大手町一  
丁目 6 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 上坂 範明 (UE-  
SAKA, Noriaki) [JP/US]; 92037 カリフォルニア州 ラ

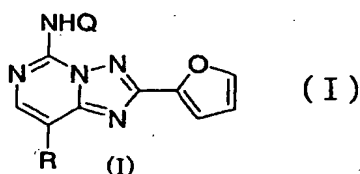
ホヤ、9245 レジェンツ ロード #M307 CA (US). 塩  
崎 静男 (SHIOZAKI, Shizuo) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡  
県 駿東郡 長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株  
式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 佐木 真由  
美 (SAKI, Mayumi) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県 駿東郡  
長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬  
総合研究所内 Shizuoka (JP). 神田 知之 (KANDA, To-  
moyuki) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県 駿東郡 長泉町下土  
狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内  
Shizuoka (JP). 市村 通朗 (ICHIMURA, Michio) [JP/JP];  
〒194-8533 東京都 町田市 旭町 3 丁目 6 番 6 号 協和  
醗酵工業株式会社 東京研究所内 Tokyo (JP). 桑名  
良寿 (KUWANA, Yoshihisa) [JP/JP]; 〒194-8533 東京都  
町田市 旭町 3 丁目 6 番 6 号 協和醗酵工業株式会社  
東京研究所内 Tokyo (JP). 島田 純一 (SHIMADA, Ju-  
nichi) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県 駿東郡 長泉町下土  
狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所  
内 Shizuoka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,

[続葉有]

(54) Title: 8-THIAZOLYL[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PYRIMIDINE DERIVATIVE

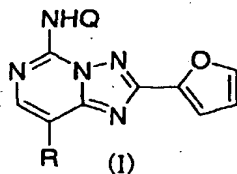
(54) 発明の名称: 8-チアゾリル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体



(57) Abstract: An 8-thiazolyl[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine derivative represented by the general formula (I): (I) (wherein Q represents hydrogen or 3,4-dimethoxybenzyl and R represents (un)substituted thiazolyl) or a pharmacologically acceptable salt thereof.

(57) 要約:

本発明は、一般式 (I)



(式中、Qは水素または3,4-ジメトキシベンジルを表し、Rは置換もしくは非置換のチアゾリルを表す)で表される8-チアゾリル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供する。



ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特  
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

8-チアゾリル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン誘導体

## 技術分野

本発明はアデノシン $A_{2A}$ 受容体および／またはアデノシン $A_3$ 受容体に対して拮抗作用を示し、アデノシン $A_{2A}$ 受容体および／またはアデノシン $A_3$ 受容体の機能亢進に由来する各種疾患（例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、うつ病、糖尿病、脳梗塞もしくは心筋梗塞等の虚血性疾患、または各種炎症性もしくはアレルギー性疾患等）に対する治療および／または予防に有用な8-チアゾリル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン誘導体、またはその薬理学的に許容される塩に関する。

## 背景技術

アデノシンは体内に広く分布し、例えば中枢神経系、心筋、腎臓、肺、平滑筋等に対して多岐にわたる生理作用を示すことが知られている。またアデノシン受容体の研究も進み、これまでに $A_1$ 、 $A_{2A}$ 、 $A_{2B}$ 、 $A_3$ 、計4種のサブタイプの存在が判明している。

アデノシンは $A_{2A}$ 受容体を介して神経伝達物質の遊離抑制作用を示すことが知られている[ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (European Journal of Pharmacology)、168巻、285頁 (1989年)]。従って、アデノシン $A_{2A}$ 受容体拮抗薬は、例えばパーキンソン病治療薬、抗痴呆薬またはうつ病治療薬等のアデノシン $A_{2A}$ 受容体の機能亢進に由来する各種疾患の治療薬または予防薬として期待される。

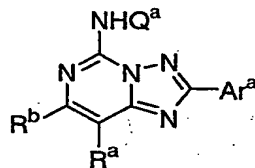
また、アデノシンは $A_3$ 受容体を介して肥満細胞または好酸球を活性化し、例えばヒスタミン、ロイコトリエン $C_4$ 、血小板活性化因子 (PAF) 等の各種炎症メディエータの分泌を促進すること [ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry)、268巻、16887頁 (1993年)、ブラッド (Blood)、88巻、3569頁 (1996年)]、また虚血再灌流後の脳神経細胞およ

び心筋の変性、脱落に関与していること [ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (European Journal of Pharmacology)、263巻、59頁 (1994年)、ザ・ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス (The Journal of Neuroscience)、17巻、607頁 (1997年)、ジャーナル・オブ・モレキュラー・アンド・セルラー・カルディオロジー (Journal of Molecular & Cellular Cardiology)、29巻、A11頁 (1997年)] が知られている。従って、アデノシン $A_3$ 受容体拮抗薬はアデノシン $A_3$ 受容体の機能亢進に由来する各種炎症性もしくはアレルギー性疾患、または脳梗塞もしくは心筋梗塞等の虚血に伴う各種疾患等の治療薬または予防薬として期待される。

アデノシン $A_{2A}$ 受容体またはアデノシン $A_3$ 受容体を介した上記の作用から、アデノシン $A_{2A}$ および/またはアデノシン $A_3$ 受容体に親和性を有する拮抗薬は、例えばパーキンソン病、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS脳症、伝播性海綿状脳症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多系統萎縮症、脳虚血、注意欠陥多動性障害、睡眠障害、虚血性心疾患、間歇性跛行症、糖尿病、喘息、気管支喘息、過敏症、鼻炎、枯草熱、血清病、アレルギー性脈管炎、アトピー性皮膚炎、皮膚炎、乾癬、湿疹、突発性肺線維症、慢性気道炎症、好酸球増多症候群、浮腫、じんま疹、炎症性腸炎、アレルギー性肉芽腫、癌腫症、好酸球性肉芽腫、組織球増殖症、アレルギー性鼻炎、脳梗塞、心筋梗塞等に対して治療効果、または症状改善効果を示すものと期待される。

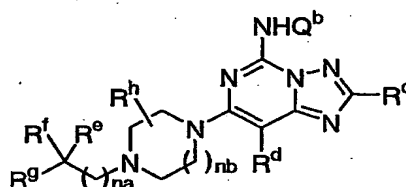
一方、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン誘導体は、利尿作用を有する化合物として特開昭60-13792号公報に、抗喘息作用を有する化合物として特開昭60-56983号公報に、さらに気管支拡張作用を有する化合物として特開昭59-167592号公報に開示されている。

また、WO98/42711ではアデノシン受容体拮抗作用およびアデノシン受容体の機能亢進に由来する各種症状に対する改善作用を有する以下の [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン誘導体が報告されている。



(式中、Ar<sup>a</sup>は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、R<sup>a</sup>は水素、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、R<sup>b</sup>は水素、ハロゲン、または置換もしくは非置換の低級アルコキシを表し、Q<sup>a</sup>は水素または3,4-ジメトキシベンジルを表す)

また、WO00/17201でもアデノシン受容体拮抗作用およびアデノシン受容体の機能亢進に由来する各種症状に対する改善作用を有する以下の[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体が報告されている。

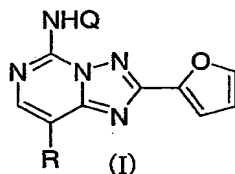


(式中、R<sup>c</sup>は置換もしくは非置換の芳香族複素環基等を表し、R<sup>d</sup>~R<sup>h</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基等を表し、R<sup>i</sup>は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、ハロゲンまたはヒドロキシ等を表し、naおよびnbは0~4の整数を表し、Q<sup>b</sup>は水素または3,4-ジメトキシベンジルを表す)

#### 発明の開示

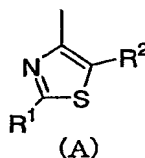
本発明の目的は、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体および/またはアデノシンA<sub>3</sub>受容体の機能亢進に由来する各種疾患(例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、うつ病、糖尿病、脳梗塞もしくは心筋梗塞等の虚血性疾患、または各種炎症性もしくはアレルギー性疾患等)の治療および/または予防に有用な8-チアゾリル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体を提供することにある。

本発明は、(i) 一般式(I)

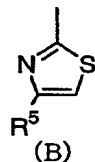


(式中、Qは水素または3,4-ジメトキシベンジルを表し、Rは置換もしくは非置換のチアゾリルを表す) で表される8-チアゾリル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体[以下、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号で表される化合物についても同様である]、またはその薬理学的に許容される塩に関する。

また、本発明は、(ii) Rが一般式(A)



[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環基、または-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>(式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、または置換もしくは非置換の複素環基を表すか、またはR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)を表す] または一般式(B)



[式中、R<sup>5</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、カルボキシまたは-CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>(式中、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、または置換もしくは非置換の複素

環基を表すか、 $R^6$ と $R^7$ が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)を表す]で表される上記(i)記載の化合物(I)またはそれらの薬理的に許容される塩に関する。

中でも、(iii) Rが一般式(A)で表される化合物(I)、(iv) Rが一般式(B)で表される化合物(I)、(v)  $R^1$ が置換もしくは非置換の低級アルキルまたは $-NR^3R^4$ (式中、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ前記と同義である)である上記(iii)に記載の化合物(I)、(vi)  $R^1$ が $-NR^3R^4$ であり、 $R^3$ および $R^4$ が同一または異なって水素、または置換もしくは非置換の低級アルキルである上記(iii)に記載の化合物(I)、(vii)  $R^2$ が水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルである上記(iii)、(v)または(vi)に記載の化合物(I)、(viii)  $R^2$ が水素である上記(iii)、(v)または(vi)に記載の化合物(I)、(ix) Qが水素である上記(i)～(viii)のいずれかに記載の化合物(I)、またはそれらの薬理的に許容される塩が好ましい。

また、本発明は、上記(i)～(ix)のいずれかに記載の化合物(I)またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬に関する。

また、本発明は、上記(i)～(ix)のいずれかに記載の化合物(I)またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するパーキンソン病治療剤もしくはうつ病治療剤に関する。

さらに、本発明は、上記(i)～(ix)のいずれかに記載の化合物(I)またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するアデノシン $A_{2A}$ 受容体および/またはアデノシン $A_3$ 受容体の機能亢進に由来する各種疾患の治療剤および/または予防剤に関する。

また、本発明は、アデノシン $A_{2A}$ 受容体および/またはアデノシン $A_3$ 受容体の機能亢進に由来する各種疾患の治療剤および/または予防剤の製造のための上記(i)～(ix)のいずれかに記載の化合物(I)またはその薬理的に許容される塩の使用に関する。

さらに、本発明は、パーキンソン病治療剤もしくはうつ病治療剤の製造のため

の上記 (i) ~ (ix) のいずれかに記載の化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩の使用に関する。

また、本発明は、上記 (i) ~ (ix) のいずれかに記載の化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするアデノシン<sub>A<sub>2A</sub></sub>受容体および／またはアデノシン<sub>A<sub>3</sub></sub>受容体の機能亢進に由来する各種疾患の治療および／または予防方法に関する。

さらに、本発明は、上記 (i) ~ (ix) のいずれかに記載の化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするパーキンソン病の治療方法もしくはうつ病の治療方法に関する。

一般式 (I) の各基の定義において、

(1) 低級アルキルおよび低級アルコキシカルボニルのアルキル部分としては、例えば直鎖状または分岐状の炭素数1~8のアルキル、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等があげられる。

(2) シクロアルキルとしては、例えば炭素数3~8の炭素環基、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等があげられる。

(3) アリールとしては、例えばフェニル、ナフチル、インデニル等があげられる。

(4) アラルキルとしては、例えば炭素数7~15のアラルキル、具体的にはベンジル、フェネチル、2-フェニルエチル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、ジフェニルメチレン、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等があげられる。

(5) 複素環基としては、芳香族複素環基および脂環式複素環基があげられる。

芳香族複素環基としては、例えば単環性または2つ以上の縮合環からなる芳香族複素環基があげられ、芳香族複素環基に含まれるヘテロ原子の種類および個数は特に限定されないが、例えば窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から



選ばれるヘテロ原子を1または2個以上含んでもよく、より具体的には、例えばピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、フリル、キナゾリニル、シンノリニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル等があげられる。

脂環式複素環基としては、例えば単環性または2つ以上の縮合環からなる脂環式複素環基があげられ、脂環式複素環基に含まれるヘテロ原子の種類および個数は特に限定されないが、例えば窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を1または2個以上含んでもよく、より具体的には、例えばピロリジニル、2,5-ジオキソピロリジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ピベリジニル、ピベリジノ、ピベラジニル、ホモピベラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、オクタヒドロキノリル、ジヒドロインドリル、イミダゾリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピベリジノ、ジヒドロベンゾフラニル等があげられる。

(6) 隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、例えば酸素原子、硫黄原子または他の窒素原子を含んでもよく、具体的にはピロリジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ピベリジノ、ホモピベリジノ、ピベラジニル、ホモピベラジニル、ピラゾリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、オクタヒドロキノリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、プリニル、ジヒドロインドリル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリニル、イミダゾリル等があげられる。

(7) 置換低級アルキル、置換低級アルコキシカルボニルおよび置換シクロアルキルの置換基としては、同一または異なって例えば置換基数1~3の、シクロア

ルキル、アリール、置換アリール { (a) 該置換アリールの置換基は、同一または異なって例えば置換基数1~3の、低級アルキル、シクロアルキル、アリール、低級アルカノイル、複素環基、低級アルコキシ、アリールオキシ、低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン [ (b) ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素の各原子を表す]、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、モノもしくはジ低級アルキルアミノ、低級アルキルスルホニル等である}、低級アルカノイル、置換低級アルカノイル [該置換低級アルカノイルの置換基は、前記置換アリールの置換基 (a) と同義である]、複素環基、置換複素環基 [該置換複素環基の置換基は、前記置換アリールの置換基 (a) と同義である]、低級アルコキシ、置換低級アルコキシ [該置換低級アルコキシの置換基は、前記置換アリールの置換基 (a) と同義である]、アリールオキシ、置換アリールオキシ [該置換アリールオキシの置換基は、前記置換アリールの置換基 (a) と同義である]、低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン [該ハロゲンは前記ハロゲン (b) と同義である]、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、カルボキシ、 $-NR^8R^9$  {式中、 $R^8$ および $R^9$ は同一または異なって水素、低級アルキル、置換低級アルキル [該置換低級アルキルの置換基は、前記置換アリールの置換基 (a) と同義である]、アリール、置換アリール (該置換アリールの置換基は、後記の置換アリールの置換基と同義である)、アラルキル、置換アラルキル (該置換アラルキルの置換基は、後記の置換アラルキルの置換基と同義である)、複素環基、または置換複素環基 (該置換複素環基の置換基は、後記の置換複素環基の置換基と同義である) 等を表すか、または $R^8$ と $R^9$ が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基もしくは置換複素環基 (該隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基の置換基は、後記の隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基の置換基と同義である) を形成する}、または低級アルキルスルホニル等があげられる。ここで示した低級アルキルおよび低級アルコキシカルボニルのアルキル部分、シクロアルキル、アリール、アラルキル、複素環基ならびに隣接する窒素原子と一緒になって形成される複素環基は、それぞれ前記の低級

アルキルおよび低級アルコキシカルボニルのアルキル部分（１）、シクロアルキル（２）、アリール（３）、アラルキル（４）、複素環基（５）ならびに隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基（６）と同義であり、低級アルカノイル、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、および低級アルキルスルホニルのアルキル部分は、前記低級アルキルおよび低級アルコキシカルボニルのアルキル部分（１）と同義であり、アリールオキシのアリール部分は、前記アリール（３）と同義である。

（８）置換アリール、置換アラルキル、置換複素環基および隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基の置換基は、同一または異なって例えば置換数１～３の、低級アルキル、低級アルコキシもしくは低級アルカノイル、または置換低級アルキル、置換低級アルコキシもしくは置換低級アルカノイル〔該置換低級アルキル、該置換低級アルコキシおよび該置換低級アルカノイルの置換基は、それぞれ前記置換アリールの置換基（a）と同義である〕、シクロアルキル、アリール、複素環基もしくはアリールオキシ、または置換アリール、置換複素環基もしくは置換アリールオキシ〔該置換アリール、該置換複素環基および該置換アリールオキシの置換基は、前記置換アリールの置換基（a）と同義である〕、低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン〔該ハロゲンは前記ハロゲン（b）と同義である〕、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、モノもしくはジ低級アルキルアミノ等であるか、または２つの置換基が一緒になって低級アルキレンジオキシ（低級アルキレンジオキシとしては、例えばメチレンジオキシ、エチレンジオキシ等があげられる）を形成する。ここで示した低級アルキルおよび低級アルコキシカルボニルのアルキル部分、シクロアルキル、アリール、ならびに複素環基は、それぞれ前記の低級アルキルおよび低級アルコキシカルボニルのアルキル部分（１）、シクロアルキル（２）、アリール（３）、ならびに複素環基（５）と同義であり、低級アルカノイル、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、およびモノもしくはジ低級アルキルアミノのアルキル部分は前記低級アルキルおよび低級アルコキシカルボニルのアルキル部分（１）と

同義であり、アリールオキシのアリール部分は、前記アリール（３）と同義である。

（９）置換もしくは非置換のチアゾリルとしては、例えば前記に記載の一般式（Ａ）または一般式（Ｂ）等で表される基があげられる。

化合物（Ｉ）の薬理学的に許容される塩としては、毒性のない、水溶性のものが好ましく、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、酒石酸塩等の有機酸塩等の酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等のアンモニウム塩、モルホリン付加塩、ピペリジン付加塩等の有機アミン付加塩、またはグリシン付加塩、フェニルアラニン付加塩、リジン付加塩、アスパラギン酸付加塩、グルタミン酸付加塩等のアミノ酸付加塩等があげられる。

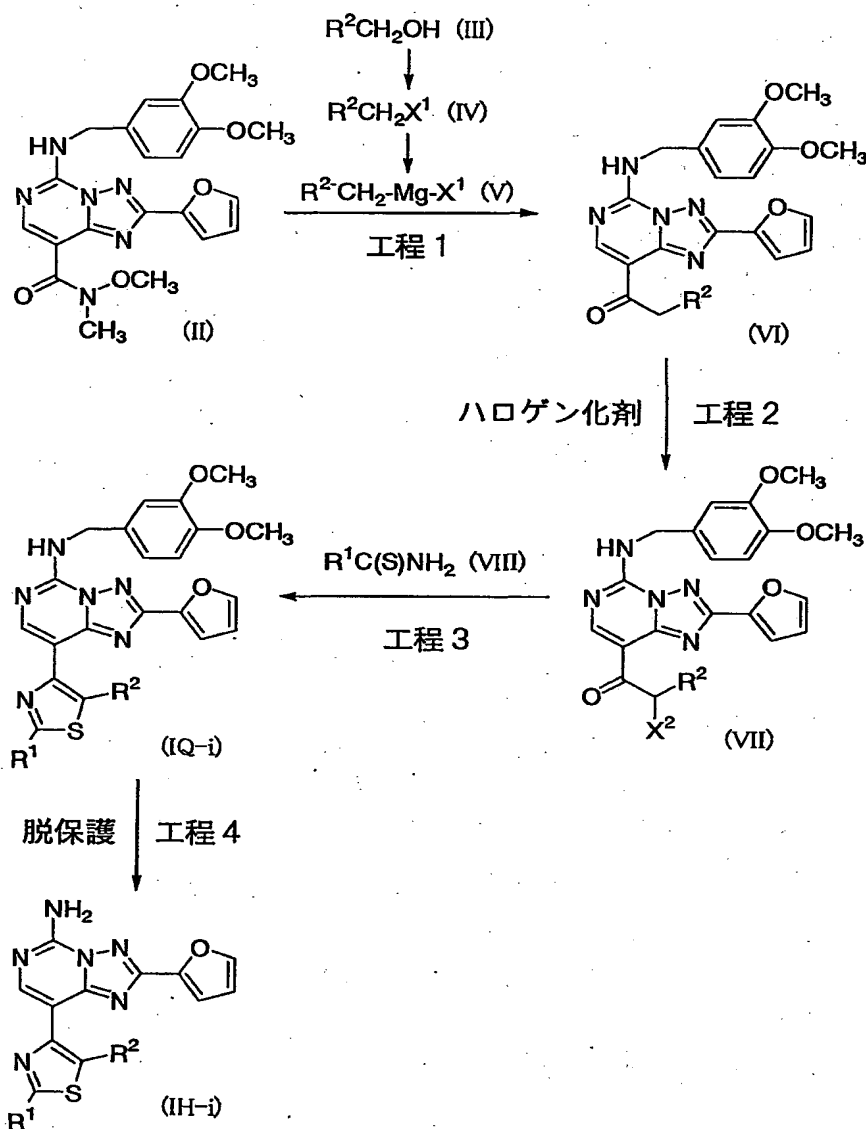
次に化合物（Ｉ）の製造法について説明する。化合物（Ｉ）の中でＱが３，４-ジメトキシベンジルである化合物はアデノシン $A_{2A}$ 受容体および／またはアデノシン $A_3$ 受容体に対し優れた拮抗作用を有するだけでなく、化合物（Ｉ）の中でＱが水素原子である化合物の合成中間体としても有用であり、以後化合物（ＩＱ）と称する。化合物（Ｉ）の中でＱが水素原子である化合物は必要に応じ化合物（ＩＨ）と称する。

なお、以下に示した製造法において、定義した基が反応条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護等〔例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T.W.Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1981年)〕の手段に付すことにより容易に製造を実施することができる。

化合物（Ｉ）は、以下に示す一連の反応により製造することができる。

## 製造法 1 :

化合物 (I) のうち、Qが水素を表し、Rが一般式 (A) である化合物 (IH-i) は、Qが3,4-ジメトキシベンジルを表し、Rが一般式 (A) である化合物 (IQ-i) を経る次の反応工程に従い製造することができる。



{式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ前記と同義であり、 $X^1$ および $X^2$ はそれぞれハロゲン [該ハロゲンは前記ハロゲン (b) と同義である] を表す}

## 工程 1 :

グリニヤール試薬 (V) は、合成上汎用されている一般的な方法またはそれに準じた方法により得ることができる。具体的には、公知の方法 [例えば、第 4 版実験化学講座 25 有機合成 (V I I) (有機金属試薬による合成)、丸善、59 頁 (1991 年)] により、化合物 (I I I) から合成される化合物 (I V)、または市販の化合物 (I V) と、0.5~5 当量の、好ましくは 0.8~1.2 当量の金属マグネシウムを、窒素あるいはアルゴン等の不活性ガス気流下、非プロトン性極性溶媒中で、必要により触媒量のヨウ素、臭素、ヨウ化メチル、エチルブロミドまたは 1, 2-ジブロモエタン等の活性化剤を共存させ、0°C と用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温で、0.5~12 時間、好ましくは 1~3 時間反応させることにより得ることができる。

化合物 (V I) は、上記の方法によって得られる 1~10 当量のグリニヤール試薬 (V) と化合物 (I I) とを、窒素あるいはアルゴン等の不活性ガス気流下、非プロトン性極性溶媒中、-15°C と用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは室温で、0.5~10 時間、好ましくは 1~2 時間反応させることにより得ることができる。

非プロトン性極性溶媒としては、例えばエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム、ベンゼン、N, N'-ジメチルプロピレンウレア、N, N'-ジメチルエチレンウレア等を単独または混合して用いることができ、中でもエーテルまたはテトラヒドロフランが好ましい。

なお、化合物 (I I) は、WO98/42711 に記載の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

## 工程 2 :

例えば、X<sup>2</sup> が臭素原子である化合物 (V I I) は、上記の工程 1 で得られる化合物 (V I) と 0.8~1.2 当量のピロリドンハイドロトリブロミドを、不活性溶媒中、室温と用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは還流下、0.5~12 時間、好ましくは 0.5~2 時間反応させることにより得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢

酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド等を単独または混合して用いることができる。

同様にハロゲン化剤としては、カルボニルの隣の炭素原子をハロゲン化する際に有機化学上汎用されている試薬であればいずれを用いることもでき、例えば、次亜塩素酸ナトリウム、クロリン、N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド、ブロミン、臭化第一銅、ビリジニウムトリブロミド等を、ピロリドンハイドロトリブロミドの代わりに用い、それぞれの試薬に適した反応溶媒中で反応させることにより化合物(VII)を得ることができる。

#### 工程3:

化合物(IQ-i)は、上記の工程2で得られる化合物(VII)と0.8~5当量、好ましくは0.8~2当量の市販のまたは公知の方法[例えば、コンプレヘンシブ・オーガニック・シンセシス(Comprehensive Organic Synthesis)、トロスト(B. M. Trost)編、パーガモン・プレス(Pergamon Press)、6巻、419頁(1991年)、シンセティック・オーガニック・ケミストリー(Synthetic Organic Chemistry)、ワグナー(R. B. Wagner)・ツック(H. D. Zook)共著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.)、827頁(1965年)]によって合成される化合物(VIII)を、不活性溶媒中、室温と用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは還流下、0.5~12時間、好ましくは0.5~2時間反応させることにより得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム等を単独または混合して用いることができる。

#### 工程4:

化合物(IH-i)は、上記の工程3で得られる化合物(IQ-i)を触媒量~大過剰量の、好ましくは触媒量~5当量のトリフルオロメタンスルホン酸等の存在下、必要に応じて触媒量~大過剰量の、好ましくは触媒量~5当量のアニソールを共存させ、溶媒中、室温と用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは30~50℃

の間の温度で、1～24時間、好ましくは3～6時間処理することにより得ることができる。

溶媒としては、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、ジクロロメタン、クロロホルム等を単独または混合して用いることができ、中でもトリフルオロ酢酸が好ましい。

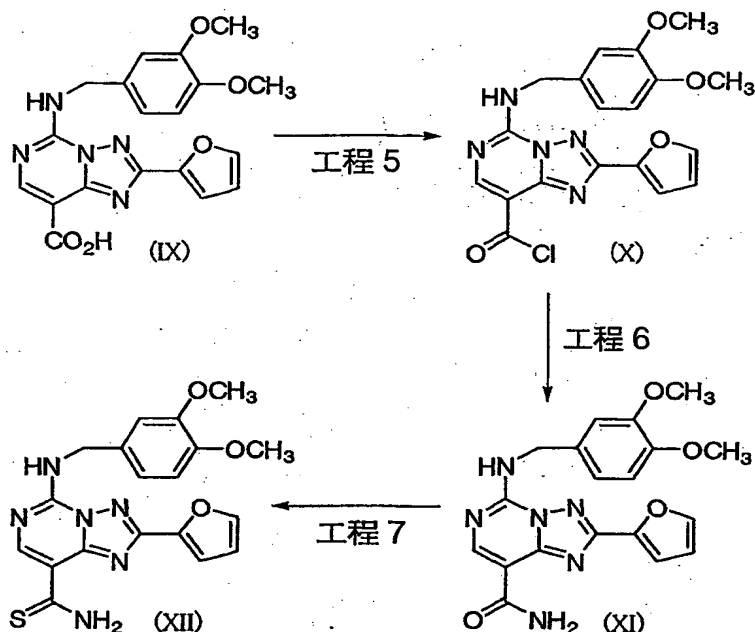
またこの工程は、ベンジル基を脱保護する際に有機合成化学で汎用されている方法、例えばパラジウム-炭素、ニッケルもしくは白金等を触媒とした水素添加反応、液体アンモニアを溶媒に用いて金属ナトリウムを作用させる方法、クロロギ酸ビニルエステル、クロロギ酸1-クロロエチルエステル等のエステルのハロゲン化物を用いる方法、または2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン (DDQ)、p-クロラニル (テトラヒドロ-1, 4-ベンゾキノン)、メタクロロ過安息香酸 (mCPBA) 等の酸化剤を用いる方法等によっても実施することができる。

#### 製造法2-1:

以下、化合物 (I) のうち、Qが水素を表し、Rが一般式 (B) である化合物を化合物 (IH-ii)、Qが3,4-ジメトキシベンジルを表し、Rが一般式 (B) である化合物を化合物 (IQ-ii) と称する。

化合物 (IH-ii) の中で、R<sup>5</sup>が-CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (式中、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ前記と同義である) である化合物 (IH-ii a) およびカルボキシである化合物 (IH-ii b) は、化合物 (IQ-ii) の中で、R<sup>5</sup>が-CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (式中、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ前記と同義である) である化合物 (IQ-ii a) またはカルボキシである化合物 (IQ-ii b) を経る次の反応工程に従い製造することができる。





#### 工程 5 :

化合物 (X) は、化合物 (IX) と1当量～大過剰量の塩化チオニル、塩化ホスホリル、または1～20当量の五塩化リン、塩化オキザリル等を用いて、好ましくは塩化チオニルを大過剰量用いて、溶媒中または無溶媒で、 $-15^{\circ}\text{C}$ と用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ の間の温度で反応させることにより得ることができる。またこの工程では、触媒量のN, N-ジメチルホルムアミドを活性化剤として用いることもできる。

溶媒としては、例えばエーテル、酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム等を単独または混合して用いることができる。

なお、化合物 (IX) はWO98/42711に記載の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

#### 工程 6 :

化合物 (XI) は、上記の工程 5 で得られる化合物 (X) と1当量～大過剰量の酢酸アンモニウムを、不活性溶媒中、 $0^{\circ}\text{C}$ と用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは室温で、0.5～6時間、好ましくは1～3時間反応させることにより得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばアセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジクロ

ロエタン、クロロホルム、トルエン等を単独または混合して用いることができる。

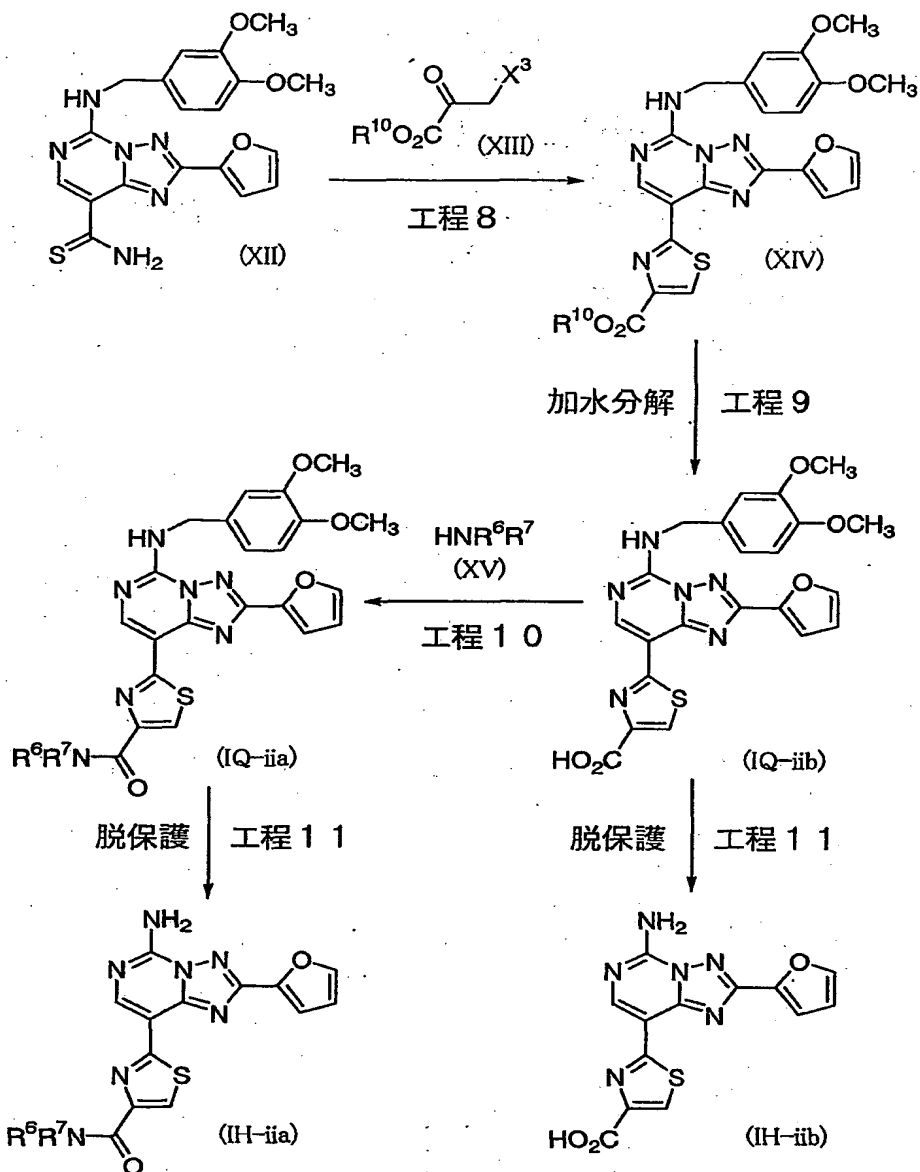
また、この工程では、酢酸アンモニウム代わりに、例えば濃アンモニア水溶液、アンモニア－メタノール溶液、またはガス状で市販されるアンモニア等を窒素源として使用することもできる。

また、化合物(X I)は、化合物(I X)と上記にあげた窒素源とを、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、N－エチル－N’－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、またはジエチルリン酸シアニド等の縮合剤の共存下に反応させることにより、化合物(X)を経ずに直接得ることもできる。

#### 工程7：

化合物(X I I)は、窒素、アルゴン等の不活性ガス気流下もしくは非気流下、上記の工程6で得られる化合物(X I)と1～10当量の例えば五硫化二リン、ローソン試薬等の硫化試薬を、不活性溶媒中、室温と用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは還流下、1～24時間、好ましくは1～3時間反応させることにより得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばエーテル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、トルエン、ピリジン等を単独または混合して用いることができる。



{式中、 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ前記と同義であり、 $X^3$ はハロゲン〔該ハロゲンは前記ハロゲン (b) と同義である〕を表し、 $R^{10}$ は低級アルキル、置換低級アルキル〔該置換低級アルキルの置換基は、前記置換アリーの置換基 (a) と同義である〕、シクロアルキル、アリールもしくは複素環基、または置換アリールもしくは置換複素環基〔該置換アリールおよび該置換複素環基の置換基は、それぞれ前記置換アリーの置換基 (a) と同義である〕を表し、ここで示した低級アルキル、シクロアルキル、アリールおよび複素環基はそれぞれ前記の低級アルキル (1)、

シクロアルキル (2)、アリール (3)、および複素環基 (5) と同義である}  
工程 8 :

化合物 (X I V) は、上記の工程 7 で得られる化合物 (X I I) と、1~2当量の市販のまたは公知の方法 [例えば、第 4 版実験化学講座 19 有機合成 (I) (炭化水素・ハロゲン化合物)、丸善、435 頁 (1991 年)] によって合成される化合物 (X I I I) を、不活性溶媒中、0°C と用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは還流下、0.5~6 時間、好ましくは 2~3 時間反応させることにより得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド等を単独または混合して用いることができる。

工程 9 :

化合物 (I Q-i i b) は、上記の工程 8 で得られる化合物 (X I V) を、1~50 当量の、好ましくは 5~20 当量の例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム等の塩基の存在下、溶媒中、室温と用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは還流下、1~10 時間、好ましくは 1~2 時間処理することにより得ることができる。

溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等を単独または混合して用いることができる。

なおこの工程は、一般的なエステルの加水分解反応によって実施することもできる。該加水分解反応としては、例えばそれぞれの反応に適した溶媒中で、塩酸、硫酸、三塩化ホウ素、酢酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等を用いた酸性条件下、またはヨウ化リチウム、臭化リチウム、アルキルチオール、アルキルセレノールもしくはヨウ化トリメチルシラン等を用いた中性条件下での加水分解反応等があげられる。

工程 10 :

化合物 (I Q-i i a) は、上記の工程 9 で得られる化合物 (I Q-i i b)

と1~10当量、好ましくは2~3当量の化合物(XV)を、不活性溶媒中、1~10当量、好ましくは2~3当量の例えばジシクロヘキシルカルボジイミドまたはN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の縮合剤を用いて、1~10当量、好ましくは2~3当量のヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物共存下、または非共存下、-15°Cと用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは室温で、0.5~12時間、好ましくは1~3時間反応させることにより得ることができる。

不活性溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等を単独または混合して用いることができる。

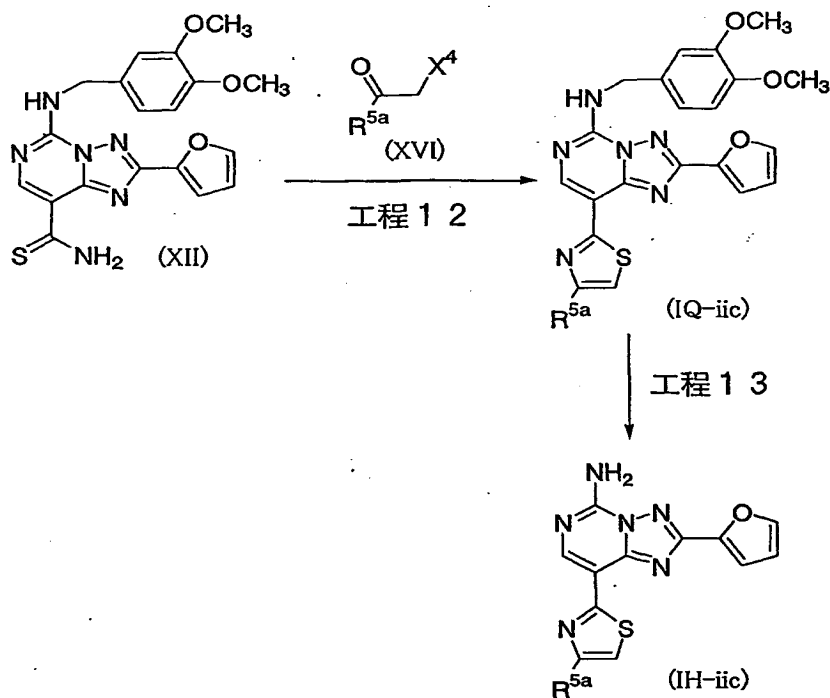
また、化合物(IQ-ii a)は、化合物(IX)から工程5および工程6を経て化合物(XI)を得た方法に準じて、2段階で化合物(IQ-ii b)から得ることもできる。

#### 工程11:

化合物(IH-ii a)および化合物(IH-ii b)は、製造法1の工程4の方法に準じて、それぞれ上記の工程10で得られる化合物(IQ-ii a)または上記の工程9で得られる化合物(IQ-ii b)から得ることができる。

#### 製造法2-2:

化合物(IH-ii)および化合物(IQ-ii)の中で、 $R^5$ が $R^{5a}$  {式中、 $R^{5a}$ は低級アルキルもしくは低級アルコキシカルボニル [低級アルキルおよび低級アルコキシカルボニルのアルキル部分はそれぞれ前記低級アルキルおよび低級アルコキシカルボニルのアルキル部分(1)と同義である]、または置換の低級アルキルもしくは低級アルコキシカルボニル [低級アルキルおよび低級アルコキシカルボニルのアルキル部分はそれぞれ前記低級アルキルおよび低級アルコキシカルボニルのアルキル部分(1)と同義であり、置換アルキルおよび置換低級アルコキシカルボニルの置換基は、前記置換低級アルキルおよび置換低級アルコキシカルボニルの置換基(7)と同義である]}である}である化合物(IH-iic)および化合物(IQ-iic)は次の反応工程に従い製造することができる。



{式中、R<sup>5a</sup>は前記と同義であり、X<sup>4</sup>はハロゲン〔該ハロゲンは前記ハロゲン (b) と同義である〕を表す}

#### 工程 1 2 :

上記製造法 2-1 の工程 7 で得られる化合物 (XII) と化合物 (XVI) より、製造法 2-1 の工程 8 の方法に準じて、化合物 (IQ-ii c) を得ることができる。

#### 工程 1 3 :

化合物 (IH-ii c) は、製造法 1 の工程 4 の方法に準じて、上記の工程 1 2 で得られる化合物 (IQ-ii c) から得ることができる。

化合物 (I) は、上記の各製造法に加えて、チアゾリル誘導体合成に常用される方法〔例えば、ザ・ケミストリー・オブ・ヘテロサイクリック・コンパウンズ、チアゾール・アンド・イツ・デリバティブス、パート・ワン (The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Thiazole and Its Derivatives, Part one)、同パート・ツー (Part two)、同パート・スリー (Part three)、メッツガー (J.V.Metzger) 編、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.)、(1979

年)等]に準じて、適宜得ることができる。

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等の各種クロマトグラフィー等に付して精製単離することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

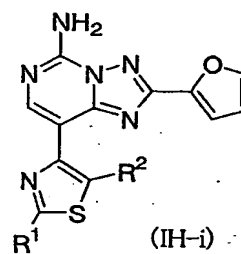
化合物(I)の中には、位置異性体、幾何異性体、光学異性体、または互変異性体等が存在しうるものもあるが、本発明は、これらを含め、すべての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。

化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、化合物(I)を適当な溶媒に溶解または懸濁させて、適当な酸または塩基を加えることにより塩を形成させ単離すればよい。

また、化合物(I)および薬理学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。

上記製造法によって得られる、Qが水素で、Rが一般式(A)である化合物(I H-i)の具体例を第1表に示す。

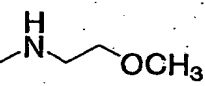
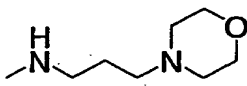
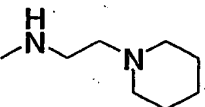
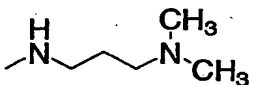
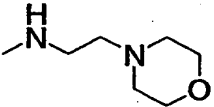
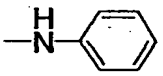
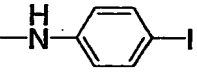
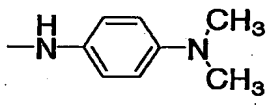
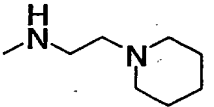
第1表



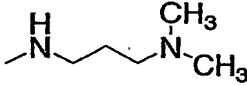
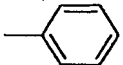
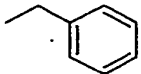
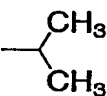
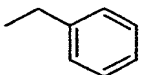
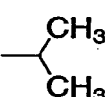
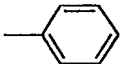
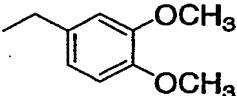
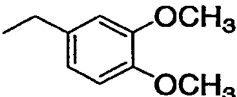
化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
1	-NH <sub>2</sub>	H
2	-CH <sub>3</sub>	H
3		H
4		H
5		H
6		H
7		H
8	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
9	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
10		H



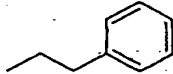
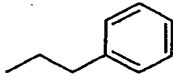
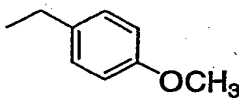
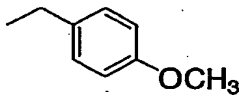
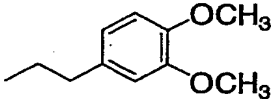
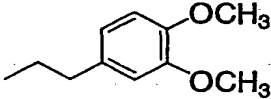


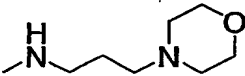
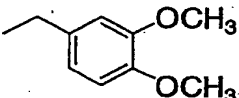
第1表つづき

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
11		H
12	-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>
13		-CH <sub>3</sub>
14		-CH <sub>3</sub>
15		H
16		-CH <sub>3</sub>
17		H
18		H
19		H
20		H

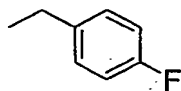
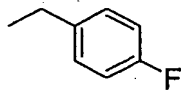
第1表つづき

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
21		-CH <sub>3</sub>
22	-NH <sub>2</sub>	
23	-CH <sub>3</sub>	
24	-NH <sub>2</sub>	
25	-NH <sub>2</sub>	
26	-CH <sub>3</sub>	
27	-CH <sub>3</sub>	
28	-NH <sub>2</sub>	
29	-CH <sub>3</sub>	

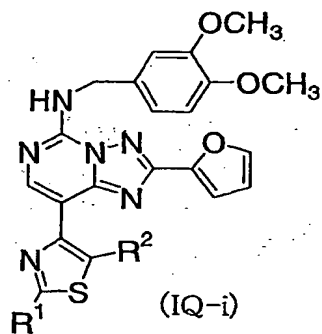
第1表つづき

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
30	-NH <sub>2</sub>	
31	-CH <sub>3</sub>	
32	-NH <sub>2</sub>	
33	-CH <sub>3</sub>	
34	-NH <sub>2</sub>	
35	-CH <sub>3</sub>	
36	-CH <sub>3</sub>	
37	-NH <sub>2</sub>	
38		

第1表つづき

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
39	-CH <sub>3</sub>	
40	-NH <sub>2</sub>	

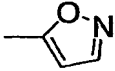
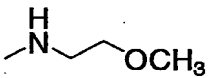
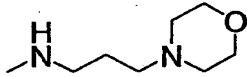
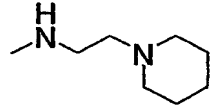
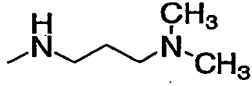
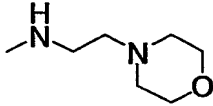
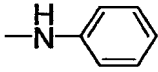
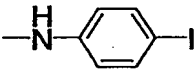
上記製造法によって得られる、Qが3,4-ジメトキシベンジルで、Rが一般式(A)である化合物(IQ-i)の具体例を第2表に示す。



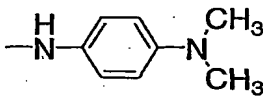
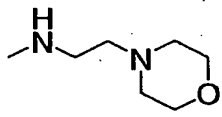
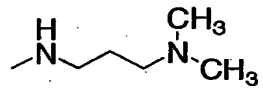
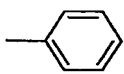
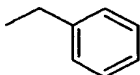
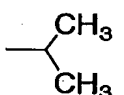
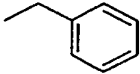
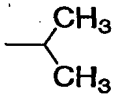
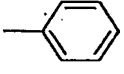
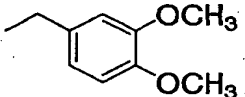
第 2 表

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
41	-NH <sub>2</sub>	H
42	-CH <sub>3</sub>	H
43		H
44		H
45		H
46		H
47		H
48	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
49		H

## 第2表つづき

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
50		H
51		H
52	$\text{—NH}_2$	$\text{—CH}_3$
53		$\text{—CH}_3$
54		$\text{—CH}_3$
55		$\text{—CH}_3$
56		$\text{—CH}_3$
57		H
58		H

第2表つづき

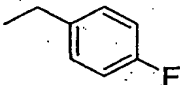
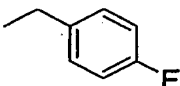
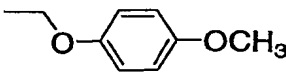
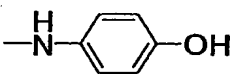
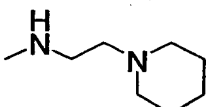

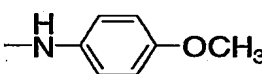
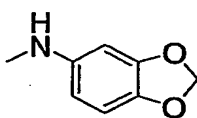
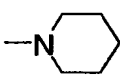
化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
59		H
60		H
61		H
62	-NH <sub>2</sub>	
63	-CH <sub>3</sub>	
64	-NH <sub>2</sub>	
65	-NH <sub>2</sub>	
66	-CH <sub>3</sub>	
67	-CH <sub>3</sub>	
68	-NH <sub>2</sub>	

第2表つづき

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
69	-CH <sub>3</sub>	
70	-NH <sub>2</sub>	
71	-CH <sub>3</sub>	
72	-NH <sub>2</sub>	
73	-CH <sub>3</sub>	
74	-NH <sub>2</sub>	
75	-CH <sub>3</sub>	
76	-CH <sub>3</sub>	
77	-NH <sub>2</sub>	
78		

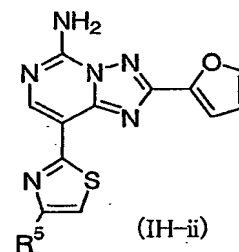


第2表つづき

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
79	-CH <sub>3</sub>	
80	-NH <sub>2</sub>	
81		H
82		H
83		H
84		H
85		H
86		H
87		H

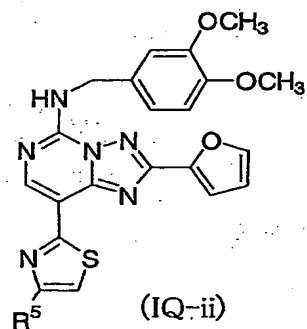
上記製造法によって得られる、Qが水素で、Rが一般式 (B) である化合物 (I H-i i) の具体例を第3表に示す。

第3表



化合物番号	R <sup>5</sup>
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	

上記製造法によって得られる、Qが3,4-ジメトキシベンジルで、Rが一般式(B)である化合物 (IQ-ii) の具体例を第4表に示す。



化合物番号	R <sup>5</sup>
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	

次に、化合物（I）の薬理作用について試験例により具体的に説明する。

試験例1 アデノシン受容体結合作用（アデノシンA<sub>2A</sub>受容体結合試験）

Brunsらの方法〔モレキュラー・ファーマコロジー（Molecular Pharmacology）、29巻、331頁（1986年）〕に若干の改良を加えて行った。

ラット線条体を、氷冷した50mmol/Lトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン・塩酸塩（以降Tris HClと略す）緩衝液（pH 7.7）中で、ポリトロンホモジナイザー（Kinematica社製）で懸濁した。懸濁液を遠心分離し（50,000xg、10分間）、得られた沈殿物に再び同量の50mmol/L Tris HC緩衝液を加えて再懸濁し、同様の遠心分離を行った。得られた最終沈殿物に、5mg（湿重量）/mLの組織濃度になるように50mmol/L Tris HC緩衝液〔10mmol/L塩化マグネシウム、アデノシンデアミナーゼ0.1ユニット/mg組織（Sigma社製）を含む〕を加えて懸濁した。

上記の精製した細胞懸濁液1mLにトリチウムで標識したCGS 21680 [ $^3\text{H}$ -2-[p-(2-カルボキシエチル)フェネチルアミノ]-5'-(N-エチルカルボキサミド)アデノシン:1.48TBq/mmol:ニュー・イングランド・ニュークリア(New England Nuclear)社製〔ザ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティックス(The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics)、251巻、888頁(1989年)〕] 50 $\mu\text{L}$ （最終濃度4.0nmol/L）および試験化合物50 $\mu\text{L}$ を加えた。混合液を25°Cで120分間静置後、ガラス繊維濾紙(GF/C:Whatman社製)上で急速吸引濾過し、直ちに氷冷した5mLの50mmol/L Tris HCl緩衝液で3回洗浄した。ガラス繊維濾紙をバイアルびんに移し、シンチレーター(BX-H:和光純薬社製)を加え、放射エネルギーを液体シンチレーションカウンター(Packard社製)で測定した。

試験化合物のA<sub>2A</sub>受容体結合( $^3\text{H}$ -CGS 21680結合)に対する阻害率の算出は次式により行った。

$$\text{阻害率(\%)} = \{1 - (\text{薬物存在下での結合量} - \text{非特異的結合量}) / (\text{全結合量} - \text{非特異的結合量})\} \times 100$$

(注)全結合量とは、試験化合物非存在下での $^3\text{H}$ -CGS 21680結合放射エネルギーである。非特異的結合量とは、100 $\mu\text{mol/L}$ シクロベンチルアデノシン(CPA:Sigma社製)存在下での $^3\text{H}$ -CGS 21680結合放射エネルギーである。薬物存在下での結合量とは、各種濃度の試験化合物存在下での $^3\text{H}$ -CGS 21680結合放射エネルギーである。

結果を次の試験例2の結果と合わせて第5表に示す。

## 試験例2 アデノシン受容体結合作用（ヒトアデノシンA<sub>3</sub>受容体結合試験）

Lindenらの方法 [プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・サイエンス・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、90巻、10365頁 (1993年)] に若干の改良を加えて行った。

培養したヒトA<sub>3</sub>受容体発現HEK293細胞をスクレイパーではがして回収後、氷冷した細胞調製用バッファー [5mmol/L Tris-HCl (pH 7.6)、5mmol/L MgCl<sub>2</sub>] 中で、テフロンホモジナイザーで懸濁した。懸濁液を遠心分離し (40,000xg、4°C、20分間)、得られた沈殿物に氷冷したアッセイバッファー [50mmol/L Tris-HCl (pH 7.6)、10mmol/L MgCl<sub>2</sub>] を加えて300 μg protein/mLになるように膜画分を調製した。

上記の調製した膜画分80 μLに [<sup>125</sup>I]AB-MECA (3-ヨード-4-アミノベンジル-5'- (N-メチルカルボキサミド) アデノシン、74 TBq/mmol: Amersham社製)、10 μL (最終濃度0.1nmol/L) および試験化合物10 μLを加えた。このとき、混合液中に最終濃度2ユニット/mLになるようにアデノシンデアミナーゼも添加した。混合液を25°Cで120分間静置後、0.3% (w/v) ポリエチレンイミン処理したガラス繊維濾紙 (GF/B: Whatman社製) 上で急速吸引濾過し、直ちに氷冷したアッセイバッファーで3回洗浄した。ガラス繊維濾紙をチューブに移し、放射エネルギーをγカウンタ-cobra (Packard社製) で測定した。

試験化合物のA<sub>3</sub>受容体結合 ([<sup>125</sup>I]AB-MECA結合) に対する阻害率の算出は次式により行った。

$$\text{阻害率 (\%)} = \left\{ 1 - \frac{(\text{薬物存在下での結合量} - \text{非特異的結合量})}{(\text{全結合量} - \text{非特異的結合量})} \right\} \times 100$$

(注) 全結合量とは、試験化合物非存在下での [<sup>125</sup>I]AB-MECA結合放射エネルギーである。非特異的結合量とは、100 μmol/L (R)-PIA [(R)-N<sup>6</sup>-フェニルイソプロピルアデノシン: Sigma社製] 存在下での [<sup>125</sup>I]AB-MECA結合放射エネルギーである。薬物存在下での結合量とは、各種濃度の試験化合物存在下での [<sup>125</sup>I]AB-MECA結合放射エネルギーである。

結果を先の試験例1の結果と合わせて第5表に示す。

第5表

化合物番号	ラットA <sub>2A</sub> 受容体	ヒトA <sub>3</sub> 受容体
	結合阻害率 (%)	結合阻害率 (%)
	10 <sup>-7</sup> mol/L	10 <sup>-6</sup> mol/L
1	97	92
5	97	82
7	97	98
8	83	48
9	96	98
10	75	85
11	95	93
24	94	55
41	83	94
45	77	92
47	48	73
49	79	100
82	28	83
85	41	55
91	52	36
94	50	47

第5表より、化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩はアデノシンA<sub>2A</sub>および/またはアデノシンA<sub>3</sub>受容体に対し強力な拮抗作用を示した。

#### 試験例3 CGS 21680誘発カタレプシー（強硬症）に対する作用

パーキンソン病は黒質－線条体ドパミン神経の変性・細胞死に基づく運動機能障害である。CGS 21680（アデノシンA<sub>2A</sub>受容体作動薬）を脳室内に投与すると、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体を介して直接線条体の中型棘状神経（medium sized spiny neuron）におけるギャバ（GABA）作動性抑制性シナプス伝達が抑制される〔ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス（Journal of Neuroscience）、16巻、605頁（1996年）〕。このことから、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体作動薬は線条体から淡蒼球外節へのGABA作動性神経の出力に促進的に機能し、その結果、CGS 21680投与でカタレプシーが惹起されるものと考えられている。

5週令の雄性ddyマウス（体重22－25g、日本SLC）を1群10匹用いて実験を行っ

た。CGS 21680 (RBI社製) を生理食塩液 (大塚製薬社製) に溶解し、 $10\mu\text{g}/20\mu\text{L}$  をマウス脳室内に注入した。試験化合物は0.5%メチルセルロース (以後、MCと略す) 含有蒸留水 (大塚製薬社製) で懸濁して用いた。CGS 21680を脳室内に注入する30分前に、試験化合物を含む懸濁液または試験化合物を含まない溶液 (0.5%MC含有蒸留水：対照) をそれぞれ経口投与した (マウス体重10gあたり0.1mL)。試験化合物投与1時間後に1匹ずつ高さ4.5cm、幅1.0cmの垂直に立てたアクリル製の台にマウスの両前肢のみ、両後肢のみを順次懸け、カタレプシー症状を測定した。試験化合物は全て10mg/kg経口投与した。第6表にカタレプシースコアの判定基準を示す。

第6表

スコア	カタレプシーの持続時間
0	前肢を懸けた場合、後肢を懸けた場合共に、台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒未満。
1	(1) 前肢を台に懸けたままその姿勢を5秒以上、10秒未満保ち、後肢は持続時間が5秒未満。または、 (2) 前肢を台に懸けたままその姿勢を5秒未満保ち、後肢は持続時間が5秒以上、10秒未満。
2	前肢を台に懸けたままその姿勢を10秒以上保ち、後肢は持続時間が5秒未満。
3	(1) 前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒以上、10秒未満。または (2) 前肢を台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒未満かつ後肢の持続時間が10秒以上。
4	(1) 前肢を台に懸けたままその姿勢を10秒以上保ち、後肢は持続時間が5秒以上、10秒未満。または (2) 前肢を台に懸けたままその姿勢を5秒以上、10秒未満保ち、後肢は持続時間が10秒以上。
5	前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が10秒以上。

効果の判定は1群10匹のカタレプシースコアを合計して行った (満点50点)。合

計スコアが40点以下になった場合を作用ありと判定した。カタレプシー緩解反応動物数は10例中のカタレプシースコアが4点以下となった例数を示した。カタレプシー緩解率は対照群の合計スコアに対する試験化合物投与群の合計スコアの減少度を百分率として示した。

結果を第7表に示す。

第7表

化合物 番号	使用動物数	スコア合計	緩解反応 動物数	緩解率 (%)
0.5%MC (対照)	10	50	0	0
1	10	0	10	100
9	10	4	10	92
11	10	0	10	100
45	10	13	8	74
49	10	9	9	82

#### 試験例4 レセルピン誘発カタレプシーに対する作用

レセルピンのような抗精神薬の投与で誘発されるカタレプシーは、有用なパーキンソニズムの症候モデルとされている [ジャーナル・オブ・ニューラル・トランスミッション (Journal of Neural Transmission)、8巻、39-71頁 (1994年)]。

5週令の雄性ddYマウス (体重22~25g、日本SLC) を1群10匹用いて実験を行った。予備飼育期間中は、室温23±1℃、湿度55±5%の動物室内で飼育し、餌、水は自由に摂取させた。レセルピン (5mg/kg、アポロン注：第一製薬製を蒸留水で希釈) を皮下投与して18時間後よりカタレプシー惹起作用を観察し、カタレプシースコアが5 (試験例2第3表判定基準) を示すマウスを選別して実験に供した。試験化合物は0.5%MCを含有した注射用蒸留水 (大塚製薬社製) で懸濁液として用い、試験化合物を含む懸濁液または試験化合物を含まない溶液 [0.5%MCを含有した注射用蒸留水 (大塚製薬社製)：対照] をそれぞれ経口投与 (マウス体重10gあたり0.1mL) し、試験化合物投与1時間後に1匹ずつ高さ4.5cm、幅1.0cmの台



にマウス両前肢のみ、両後肢のみを順次懸け、カタレブシーを測定した。

効果の判定は1群10匹のカタレブシースコアを合計して行った（満点50点）。合計スコアが40点以下になった場合を作用ありと判定した。カタレブシー緩解反応動物数は10例中のカタレブシースコアが3点以下となった例数を示した。カタレブシー緩解率は対照群の合計スコアに対する試験化合物投与群の合計スコアの減少度を百分率として示した。

結果を第8表に示す。

第8表

化合物 番号	使用動物数	スコア合計	緩解反応 動物数	緩解率 (%)
0.5%MC (対照)	10	50	0	0
1	10	16	9	68
9	10	11	9	78
11	10	16	9	68
45	10	34	5	32
49	10	30	6	40

試験例5 パーキンソン病モデル [1-メチル-4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (MPTP) 処置コモンマーモセット] における作用

パーキンソン病は黒質-線条体系ドパミン神経の変性・細胞死に基づく疾患である。霊長類においてはドパミン神経毒である1-メチル-4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン（以下、MPTPと略す）を処置すると選択的な黒質-線条体系ドパミン神経の変性・脱落が起こり、無動・筋固縮等を示す。このMPTP処置霊長類はパーキンソン病のモデルとして知られている [プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、80巻、4546頁 (1983年)]。コモンマーモセットは真猿類に属し他の真猿類と同様にMPTPによりパーキンソン症状を示すことが知られている [ニューロサイエンス・レター (Neuroscience Letter)、57巻、37頁 (1985年)]。

2～3歳令の雌雄コモンマーモセット（体重300～375g、日本クレア）を1群4匹用いて実験を行った。MPTP（RBI社製）を注射用生理食塩水（大塚製薬社製）に溶解し、2.0mg/kgを1日1回、5日間コモンマーモセット皮下に投与した。投与後6週間以上経過し、慢性的なパーキンソン症状を示すに至った動物を試験に用いた。試験化合物は0.3% Tween80、10%ショ糖の水溶液で懸濁液として用いた。被験動物は試験化合物投与の1時間前に観察用ケージ（自発運動量測定装置付き）に入れ環境に慣らしておいた。試験化合物投与前に投与前の運動不全を得点付け、試験化合物投与後の運動不全得点と比較した。パーキンソン症状は30分毎8時間、1方向性透視窓から観察し運動不全を得点付けた。自発運動量はコンピュータ制御された自動測定装置にて30分毎に12時間まで測定した。パーキンソン症状は下記に示す観察項目についてそれぞれの判断基準に基づき判定し合計した点数をその個体の得点とした。

以下の第9表に観察項目とスコアの関係を示す。

第9表

観察項目	スコア	0	1	2	3	4
注意		正常	減少	睡眠傾向		
観察行動			あり	減少	なし	
瞬き行動			正常	異常		
体勢		正常	体幹、尾、手足の異常 (各1点)			全て異常
平衡性		正常	不対称	静止不能	落下	
反応性		正常	減少	緩慢	無し	
発声		正常	減少	無し		
合計	0-17点					

効果の判定は1群4匹のパーキンソン症状得点の平均を試験化合物投与前後で比較し行った[有意差検定:ウィルコクソンの順位和検定(Wilcoxon Rank Sum test)]。

その結果、化合物1および化合物5はコモンマーモセットMPTP処置パーキンソン病モデルにおいて有効であることを確認した。

以上、試験例3～5により、試験化合物(I)の抗パーキンソン病作用が示された。

#### 試験例6 強制水泳法(不動時間の測定)

実験動物としては、ddY系雄性マウス(体重21～26g、日本SLC)を1群8匹で使用した。予備飼育期間中は、室温 $23\pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55\pm 5\%$ の動物室で飼育し、餌、水は自由に摂取させた。使用動物からは、あらかじめ自発性、筋緊張性、視認性等で異常反応を示す個体は除外した。試験化合物の投与に際しては、0.5%MC溶液に懸濁して、試験開始1時間前に10mg/kgを経口投与した。陰性対照群には、0.5%MC溶液のみを10mL/kg経口投与した。不動時間の測定はPorsoltの方法[アルシーヴ・アンテルナスイヨル・ドウ・ファルマコディナミ・エ・ドウ・テラピ(Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie)、229巻、327頁(1977年)]に準じて行った。すなわち、透明アクリル製の円筒形水槽(直径10cm、高さ25cm)に、水温 $23\pm 1^{\circ}\text{C}$ の水を深さ9cmに張ってマウスを6分間泳がせた。水槽中の入水直後のマウスは、水槽から逃れようと泳ぎ回るが1～2分間経過するとその動きは徐々に減少する。不動時間の測定は、2分間放置して、その後の4分間(240秒)における逃避行動を示さなかった時間(不動時間:行動的絶望)を秒単位で計測することによって行った。日内リズムの影響を少なくするため、1群8匹をそれぞれ午前、午後の4匹ずつに分けて実験を行った。なお、不動時間測定は、2匹を同時に観察し、観察者には溶媒単独投与、試験化合物の投与量の区別はブラインドで行った。結果の統計解析については、溶媒単独投与対照群と各試験化合物投与群の多重比較検定をSteel-test法を用いて行った。

結果を第10表に示す。

第10表

試験化合物	不動時間 (秒)	試験化合物	不動時間 (秒)
0.5% MC (陰性対照)	200.8±7.8	0.5% MC (陰性対照)	193.1±14.3
1	3.5±1.8 (p<0.01)	5	22.0±9.2 (p<0.01)

試験例6により、試験化合物(I)の抗うつ病作用が示された。

化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩は、アデノシン $A_{2A}$ 受容体および/またはアデノシン $A_3$ 受容体拮抗作用を示す。従って、化合物(I)を有効成分とする薬剤はアデノシン $A_{2A}$ 受容体および/またはアデノシン $A_3$ 受容体の機能亢進に由来する各種疾患(例えばパーキンソン病、アルツハイマー病、うつ病、糖尿病、脳梗塞もしくは心筋梗塞等の虚血性疾患、または各種炎症性もしくはアレルギー性疾患等)に有効であることが示唆された。また、*in vivo*の薬理評価において強力なカタレプシー緩解作用を示す点から、化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩は優れた薬効を示す化合物であることが示された。

化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物または人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種もしくはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

投与経路は、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内等の非経口をあげることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、注射剤等がある。

使用する製剤用担体としては、例えば白糖、ゼラチン、ラクトース、マンニト

ール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶性セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸、タルク、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、繊維素グルコール酸カルシウム、尿素、シリコーン樹脂、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン酸エステル、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、エタノール等があげられる。また、例えば各種の賦形剤、潤沢剤、結合剤、崩壊剤、等張化剤、乳化剤等を含含有していてもよい。

化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩は、上記の目的で用いる場合、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量および投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度等により異なるが、通常、成人1人あたり、1回につき1~100mgの範囲で1日1回ないし数回経口または非経口投与されるか、または1日1~24時間の範囲で静脈内に持続投与される。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に、参考例および実施例により、本発明を詳細に説明する。

参考例および実施例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル(<sup>1</sup>H NMR)は、特に指示がない限りは270 MHzで測定されたものである。またプロトン核磁気共鳴スペクトルにおいて化合物および測定条件によっては交換性水素が明瞭には観測されないことがあり、塩酸塩の場合は4級窒素原子上の水素が観測される場合がある。なお、brは巾広いシグナルを意味する。

#### 参考例1

5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-8-[3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソプロピル]-2-(2-フリル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン

有機合成上汎用される一般法〔第4版実験化学講座25有機合成(VII)(有機金属試薬による合成)、丸善、59頁(1991年)〕に従って、アルゴン気流下、マグネシウム(110mg, 4.55mmol)をテトラヒドロフラン(1mL)に懸濁し、ヨウ素を極少量添加後、公知の方法〔シンセティック・コミュニケーション(Synthetic Communication)、10巻、607頁(1980年)〕で製造した3,4-ジメトキシフェネチルプロミド(1.11g, 4.53mmol)を加えた。穏やかな発熱が開始された後、反応温度が50℃程度に維持できるよう適度に冷却しつつ、30分間攪拌し、グリニヤール試薬を調製した。続いて氷冷下、公知の方法(WO98/42711)で製造したN-メトキシ-N-メチル-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-カルボキサミド(400mg, 0.91mmol)を、上記で調製したグリニヤール試薬に加えた後、室温で2時間攪拌した。氷冷下、水および10% HClを加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、得られた有機層から溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/3で溶出)で精製し、標記化合物(494mg, 定量的)を淡黄色結晶として得た。

mp 141-142℃

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm): 2.90 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 6.75 (dd, J = 1.9, 3.9 Hz, 1H), 6.79-6.94 (m, 5H), 7.08 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.56 (brs, 1H).

#### 参考例2

5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-(1-オキソブチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン

参考例1と同様にして、N-メトキシ-N-メチル-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-カルボキサミドおよびn-プロピルマグネシウムプロミドか

ら標記化合物 (98%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 1.05 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H) , 1.76–1.84 (m, 2H) , 3.32 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H) , 3.87 (s, 3H) , 3.88 (s, 3H) , 4.83 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H) , 6.59 (dd,  $J = 1.8, 3.5$  Hz, 1H) , 6.85 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H) , 6.90 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H) , 6.94 (s, 1H) , 6.95 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H) , 7.28 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H) , 7.62 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H) , 8.73 (s, 1H) .

#### 参考例 3

5 – (3, 4 – ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2 – フリル) – 8 – (3 – メチル – 1 – オキソブチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 – c] ピリミジン

参考例 1 と同様にして、N – メトキシ – N – メチル – 5 – (3, 4 – ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2 – フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 – c] ピリミジン – 8 – カルボキサミドおよびイソブチルマグネシウムクロリドから標記化合物 (68%) を白色結晶として得た。

mp 163–165°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 1.07 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H) , 1.07 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H) , 2.30–2.35 (m, 1H) , 3.22 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H) , 3.89 (s, 3H) , 3.91 (s, 3H) , 4.84 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H) , 6.61 (dd,  $J = 1.8, 3.6$  Hz, 1H) , 6.87 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H) , 6.89 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H) , 6.95 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H) , 6.97 (dd,  $J = 1.7, 8.5$  Hz, 1H) , 7.30 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H) , 7.63 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H) , 8.74 (s, 1H) .

#### 参考例 4

5 – (3, 4 – ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2 – フリル) – 8 – (1 – オキソ – 2 – フェニルエチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 – c] ピリミジン

参考例 1 と同様にして、N – メトキシ – N – メチル – 5 – (3, 4 – ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2 – フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 –

c] ピリミジン-8-カルボキサミドおよびベンジルマグネシウムクロリドから標記化合物 (84%) を白色結晶として得た。

mp 185-189°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 3.88 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 4.28 (s, 2H) , 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H) , 6.62 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H) , 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H) , 6.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H) , 6.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H) , 6.94 (dd, J = 2.6, 8.1 Hz, 1H) , 7.19-7.40 (m, 6H) , 7.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H) , 8.75 (s, 1H) .

#### 参考例 5

5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-(1-オキソ-3-フェニルプロピル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン

参考例 1 と同様にして、N-メトキシ-N-メチル-5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-8-カルボキサミドおよびフェネチルマグネシウムクロリドから標記化合物 (84%) を白色結晶として得た。

mp 172-175°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 3.13 (t, J = 7.8 Hz, 2H) , 3.70 (t, J = 7.8 Hz, 2H) , 3.90 (s, 3H) , 3.90 (s, 3H) , 4.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H) , 6.62 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H) , 6.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H) , 6.90 (t, J = 5.9 Hz, 1H) , 6.93 (d, J = 3.5 Hz, 1H) , 6.96 (s, 1H) , 6.98 (d, J = 9.1 Hz, 1H) , 7.22-7.40 (m, 5H) , 7.64 (d, J = 1.9 Hz, 1H) , 8.77 (s, 1H) .

#### 参考例 6

5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-[3-(4-メトキシフェニル)-1-オキソプロピル] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン

参考例 1 と同様にして、N-メトキシ-N-メチル-5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-



c] ピリミジン-8-カルボキサミドおよび2-(4-メトキシフェニル)エチルマグネシウムクロリドから標記化合物(92%)を淡黄色結晶として得た。

mp 153-154°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 3.04 (t, J=7.6 Hz, 2H) , 3.65 (t, J=7.6 Hz, 2H) , 3.79 (s, 3H) , 3.88 (s, 3H) , 3.88 (s, 3H) , 4.83 (d, J=5.9 Hz, 2H) , 6.60 (dd, J=1.8, 3.5 Hz, 1H) , 6.85 (d, J=8.1 Hz, 1H) , 6.89 (s, 1H) , 6.96 (d, J=8.1 Hz, 1H) , 6.98 (t, J=5.9 Hz, 1H) , 7.24-7.29 (m, 4H) , 7.38 (dd, J=1.0, 3.5 Hz, 1H) , 7.62 (dd, J=1.0, 1.8 Hz, 1H) , 8.75 (s, 1H) .

#### 参考例7

5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-8-[3-(4-フルオロフェニル)-1-オキソプロピル]-2-(2-フリル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン

参考例1と同様にして、N-メトキシ-N-メチル-5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-8-カルボキサミドおよび2-(4-フルオロフェニル)エチルマグネシウムプロミドから標記化合物(定量的)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 3.10 (t, J=7.8 Hz, 2H) , 3.65 (t, J=7.8 Hz, 2H) , 3.87 (s, 3H) , 3.88 (s, 3H) , 4.83 (d, J=5.6 Hz, 2H) , 6.59 (dd, J=1.8, 3.5 Hz, 1H) , 6.84 (d, J=8.1 Hz, 1H) , 6.98 (s, 1H) , 6.99 (d, J=8.1 Hz, 1H) , 7.01-7.14 (m, 4H) , 7.15 (d, J=3.5 Hz, 1H) , 7.31 (t, J=5.6 Hz, 1H) , 7.62 (d, J=1.8 Hz, 1H) , 8.74 (s, 1H) .

#### 参考例8

5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-(1-オキソ-4-フェニルブチル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン

参考例1と同様にして、N-メトキシ-N-メチル-5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-8-カルボキサミドおよび2-(4-フルオロフェニル)エチルマグネシウムプロミドから標記化合物(定量的)を白色結晶として得た。

c] ピリミジン-8-カルボキサミドおよび1-ブロモ-3-フェニルプロパンから標記化合物 (71%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 2.08–2.13 (m, 2H) , 2.79 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H) , 3.39 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H) , 3.88 (s, 3H) , 3.88 (s, 3H) , 4.83 (d,  $J=5.3$  Hz, 2H) , 6.61 (dd,  $J=1.8, 3.5$  Hz, 1H) , 6.85 (d,  $J=5.3$  Hz, 2H) , 6.93 (s, 1H) , 6.95 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H) , 7.16–7.21 (m, 5H) , 7.27 (d,  $J=3.5$  Hz, 1H) , 7.63 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H) , 8.72 (s, 1H) .

#### 参考例 9

5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-8-[4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソブチル]-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン

参考例 1 と同様にして、N-メトキシ-N-メチル-5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-8-カルボキサミドおよび3-(3, 4-ジメトキシフェニル) プロピルマグネシウムブロミドから標記化合物 (94%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 2.04–2.15 (m, 2H) , 2.74 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H) , 3.39 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H) , 3.85 (s, 3H) , 3.86 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 4.84 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H) , 6.61 (dd,  $J=1.8, 3.5$  Hz, 1H) , 6.72 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H) , 6.76–7.06 (m, 6H) , 7.28 (d,  $J=3.5$  Hz, 1H) , 7.64 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H) , 8.73 (s, 1H) .

#### 参考例 10

8-(2-ブロモ-1-オキソエチル)-5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン

公知の方法 (WO9/42711) で製造した5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-(1-オキソエチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (7.00g, 17.8mmol) とピロリドンハイドロトリプロ

ミド (8.83g, 17.8mmol) を、テトラヒドロフラン (180mL) 中で、3時間還流した。室温に冷却後クロロホルムで反応液を希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、反応溶液から溶媒を留去して得られた残留物を、クロロホルム-ヘキサン混合溶媒で再結晶し、標記化合物 (4.15g, 49%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 3.89 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 4.85 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H) , 4.99 (s, 3H) , 6.61 (dd,  $J = 1.8, 3.5$  Hz, 1H) , 6.86 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H) , 6.92–7.01 (m, 2H) , 7.06 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H) , 7.30 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H) , 7.63 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H) , 8.82 (s, 1H) .

#### 参考例 1 1

8 – (2 – ブロモ – 1 – オキソプロピル) – 5 – (3, 4 – ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2 – フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 – c] ピリミジン

参考例 1 0 と同様にして、公知の方法 (WO98/42711) で製造した 5 – (3, 4 – ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2 – フリル) – 8 – (1 – オキソプロピル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 – c] ピリミジンから、標記化合物 (65%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 1.95 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 4.85 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H) , 6.31 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1H) , 6.60 (dd,  $J = 1.8, 3.3$  Hz, 1H) , 6.86 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H) , 6.95 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H) , 6.96 (s, 1H) , 6.97 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H) , 7.31 (dd,  $J = 1.0, 3.3$  Hz, 1H) , 7.63 (dd,  $J = 1.8, 1.0$  Hz, 1H) , 8.83 (s, 1H) .

#### 参考例 1 2

8 – (2 – ブロモ – 1 – オキソプロピル) – 5 – (3, 4 – ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2 – フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 – c] ピリミジン

参考例 1 0 と同様にして、参考例 2 で得られた 5 – (3, 4 – ジメトキシベン

ジルアミノ) - 2 - (2-フリル) - 8 - (1-オキソブチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンから標記化合物 (定量的) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 1.07 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H) , 2.01–2.27 (m, 2H) , 3.81 (s, 3H) , 3.81 (s, 3H) , 4.82 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H) , 6.03 (t,  $J=7.0$  Hz, 1H) , 6.53 (dd,  $J=1.7, 3.3$  Hz, 1H) , 6.78 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H) , 6.88 (s, 1H) , 6.90 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H) , 7.01 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H) , 7.24 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H) , 7.56 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H) , 8.76 (s, 1H) .

#### 参考例 13

8 - (2-ブロモ-3-メチル-1-オキソブチル) - 5 - (3, 4-ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン

参考例 10 と同様にして、参考例 3 で得られた 5 - (3, 4-ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2-フリル) - 8 - (3-メチル-1-オキソブチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンから標記化合物 (定量的) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 2.43 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H) , 2.45 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H) , 2.41–2.49 (m, 1H) , 3.87 (s, 3H) , 3.87 (s, 3H) , 4.84 (d,  $J=5.9$  Hz, 2H) , 6.15 (d,  $J=6.9$  Hz, 1H) , 6.59 (dd,  $J=1.8, 3.5$  Hz, 1H) , 6.82 (s, 1H) , 6.83 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H) , 6.94 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H) , 7.04 (t,  $J=5.9$  Hz, 1H) , 7.27 (dd,  $J=1.0, 3.5$  Hz, 1H) , 7.61 (dd,  $J=1.0, 1.8$  Hz, 1H) , 8.83 (s, 1H) .

#### 参考例 14

8 - (2-ブロモ-1-オキソ-2-フェニルエチル) - 5 - (3, 4-ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン

参考例 10 と同様にして、参考例 4 で得られた 5 - (3, 4-ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2-フリル) - 8 - (1-オキソ-2-フェニルエチル)

[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンから標記化合物 (71%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 3.49 (s, 1H) , 3.87 (s, 3H) , 3.87 (s, 3H) , 4.82 (d,  $J=5.9$  Hz, 2H) , 6.65 (dd,  $J=1.6, 3.2$  Hz, 1H) , 6.83 (d,  $J=9.4$  Hz, 1H) , 6.91 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H) , 6.93 (dd,  $J=2.6, 9.4$  Hz, 1H) , 7.03 (t,  $J=5.9$  Hz, 1H) , 7.28 (d,  $J=7.0$  Hz, 2H) , 7.36 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H) , 7.55 (s, 1H) , 7.65 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H) , 7.70 (d,  $J=7.0$  Hz, 2H) , 8.84 (s, 1H) .

#### 参考例 15

8-(2-ブロモ-1-オキソ-3-フェニルプロピル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン

参考例 10 と同様にして、参考例 5 で得られた 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-(1-オキソ-3-フェニルプロピル)[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンから標記化合物 (95%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 3.47 (t,  $J=6.9$  Hz, 1H) , 3.70 (t,  $J=6.9$  Hz, 1H) , 3.89 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 4.88 (d,  $J=5.9$  Hz, 2H) , 6.54 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H) , 6.63 (dd,  $J=1.8, 3.5$  Hz, 1H) , 6.86 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H) , 6.95 (s, 1H) , 6.97 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H) , 7.09 (t,  $J=5.9$  Hz, 1H) , 7.24 (d,  $J=7.1$  Hz, 2H) , 7.32-7.35 (m, 2H) , 7.39 (s, 1H) , 7.40 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H) , 7.64 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H) , 8.83 (s, 1H) .

#### 参考例 16

8-[2-ブロモ-3-(4-メトキシフェニル)-1-オキソプロピル]-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン

参考例 10 と同様にして、参考例 6 で得られた 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-[3-(4-メトキシフェニル)-1

ーオキソプロピル] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンから標記化合物 (定量的) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 3.25–3.33 (m, 1H) , 3.62–3.70 (m, 1H) , 3.77 (s, 3H) , 3.88 (s, 3H) , 3.88 (s, 3H) , 4.86 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H) , 6.45–6.51 (m, 1H) , 6.62 (dd,  $J=1.7, 3.3$  Hz, 1H) , 6.83 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H) , 6.84–6.87 (m, 2H) , 6.94 (s, 1H) , 6.96 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H) , 7.03 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H) , 7.30 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H) , 7.31–7.32 (m, 2H) , 7.64 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H) , 8.81 (s, 1H) .

#### 参考例 17

8 – [2-ブロモ-3-(4-フルオロフェニル)-1-オキソプロピル] – 5 – (3, 4-ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン

参考例 10 と同様にして、参考例 7 で得られた 5 – (3, 4-ジメトキシベンジルアミノ) – 8 – [3-(4-フルオロフェニル)-1-オキソプロピル] – 2 – (2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンから標記化合物 (95%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 1.69–1.77 (m, 1H) , 1.90–1.98 (m, 1H) , 3.88 (s, 3H) , 3.88 (s, 3H) , 4.86 (d,  $J=5.9$  Hz, 2H) , 6.47–6.49 (m, 1H) , 6.62 (dd,  $J=1.7, 3.3$  Hz, 1H) , 6.85 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H) , 6.93 (s, 1H) , 6.94 (d,  $J=3.8$  Hz, 2H) , 6.98 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H) , 6.99 (d,  $J=3.8$  Hz, 2H) , 7.03 (t,  $J=5.9$  Hz, 1H) , 7.29 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H) , 7.64 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H) , 8.82 (s, 1H) .

#### 参考例 18

8 – [2-ブロモ-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソプロピル] – 5 – (3, 4-ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン

参考例 10 と同様にして、参考例 1 で得られた 5 – (3, 4-ジメトキシベン

ジルアミノ) - 8 - [3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソプロピル] - 2 - (2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンから標記化合物 (56%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 3.32 (dd,  $J = 6.9, 14.1$  Hz, 1H) , 3.67 (dd,  $J = 8.1, 14.1$  Hz, 1H) , 3.82 (s, 3H) , 3.84 (s, 3H) , 3.88 (s, 6H) , 4.84 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H) , 6.58 (dd,  $J = 6.9, 8.1$  Hz, 1H) , 6.61 (dd,  $J = 2.0, 3.2$  Hz, 1H) , 6.77 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H) , 6.85 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H) , 6.88-7.01 (m, 5H) , 7.28 (dd,  $J = 0.7, 3.2$  Hz, 1H) ; 7.62 (dd,  $J = 0.7, 2.0$  Hz, 1H) , 8.80 (s, 1H) .

#### 参考例 19

8 - (2-ブロモ-1-オキソ-4-フェニルブチル) - 5 - (3, 4-ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン

参考例 10 と同様にして、参考例 8 で得られた 5 - (3, 4-ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2-フリル) - 8 - (1-オキソ-4-フェニルブチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンから標記化合物 (定量的) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 2.41-2.57 (m, 2H) , 2.73-2.82 (m, 1H) , 3.88 (s, 3H) , 3.88 (s, 3H) , 4.84 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H) , 6.19-6.23 (m, 2H) , 6.59 (dd,  $J = 1.7, 3.3$  Hz, 1H) , 6.87 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H) , 6.93 (s, 1H) , 6.94 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H) , 6.94 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H) , 7.21-7.25 (m, 5H) , 7.29 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H) , 7.62 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H) , 8.81 (s, 1H) .

#### 参考例 20

8 - [2-ブロモ-4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソブチル] - 5 - (3, 4-ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン

参考例 10 と同様にして、参考例 9 で得られた 5 - (3, 4-ジメトキシベンジルアミノ) - 8 - [3 - (4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソブチル] -

2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンから標記化合物 (定量的) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) : 2.40–2.56 (m, 3H) , 2.70–2.79 (m, 1H) , 3.70 (s, 3H) , 3.71 (s, 3H) , 3.73 (s, 3H) , 3.73 (s, 3H) , 4.73 (d,  $J=5.9$  Hz, 2H) , 6.16–6.21 (m, 1H) , 6.67 (dd,  $J=1.8, 3.5$  Hz, 1H) , 6.70–6.95 (m, 6H) , 7.08 (d,  $J=3.5$  Hz, 1H) , 7.15 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H) , 7.99 (s, 1H) , 9.80 (t,  $J=5.9$  Hz, 1H) .

#### 参考例 2 1

5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ) - 2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-8-カルボキサミド

氷冷した塩化チオニル (632mL) に公知の方法で (WO98/42711) で製造した 5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ) - 2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-8-カルボン酸 (50.0g, 127mmol) を少量ずつ加え、室温で1時間攪拌した。減圧下、残留する塩化チオニルを留去し、得られた残留物に氷冷下、アセトン (632mL) および酢酸アンモニウム (97.4g, 1260mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。クロロホルムで反応液を希釈後、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、反応液から溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10/1で溶出) で精製し、標記化合物 (18.6g, 37%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 3.71 (s, 3H) , 3.73 (s, 3H) , 4.70 (s, 2H) , 6.76 (dd,  $J=1.7, 3.6$  Hz, 1H) , 6.87 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H) , 6.93 (dd,  $J=1.0, 8.3$  Hz, 1H) , 7.08 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H) , 7.36 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H) , 7.80 (brs, 1H) , 7.98 (d,  $J=1.0$  Hz, 1H) , 8.10 (brs, 1H) , 8.51 (s, 1H) , 9.39 (brs, 1H) .

#### 参考例 2 2

5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ) - 2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-8-チオカルボキサミド



参考例 21 で得られた 5- (3, 4-ジメトキシベンジルアミノ) -2- (2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-8-カルボキサミド (5.19g, 13.2mmol) をジクロロエタン (131mL) に懸濁し、ローソン試薬 (5.32g, 13.2mmol) を加え、2時間還流した。減圧下、反応液から溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル=10/1で溶出) で精製し、標記化合物 (3.71g, 69%) を黄色結晶として得た。  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 3.71 (s, 3H) , 3.73 (s, 3H) , 4.72 (d, J=5.6 Hz, 2H) , 6.76 (dd, J=1.8, 3.4 Hz, 1H) , 6.88 (d, J=8.3 Hz, 1H) , 6.94 (d, J=8.3 Hz, 1H) , 7.07 (s, 1H) , 7.37 (d, J=3.4 Hz, 1H) , 7.98 (d, J=1.8 Hz, 1H) , 9.00 (s, 1H) , 9.60 (t, J=5.6 Hz, 1H) , 9.92 (s, 1H) , 10.01 (s, 1H) .

#### 実施例 1

8- (2-アミノチアゾール-4-イル) -5- (3, 4-ジメトキシベンジルアミノ) -2- (2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 41)

参考例 10 で得られた 8- (2-ブロモ-1-オキソエチル) -5- (3, 4-ジメトキシベンジルアミノ) -2- (2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (5.17g, 11.0mmol) およびチオウレア (917mg, 12.0mmol) をエタノール (110mL) 中1.5時間還流した。室温に冷却後、減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/ヘキサン=10/1で溶出) で精製し、標記化合物 (4.54g, 92%) を白色結晶として得た。

mp 270-271°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 3.71 (s, 3H) , 3.73 (s, 3H) , 4.67 (d, J=6.3 Hz, 2H) , 6.75 (dd, J=2.0, 3.3 Hz, 1H) , 6.87 (d, J=8.3 Hz, 1H) , 6.93 (dd, J=1.6, 8.3 Hz, 1H) , 7.09 (d, J=1.6 Hz, 1H) , 7.13 (brs, 2H) , 7.30 (d, J=3.3 Hz, 1H) , 7.56 (s, 1H) , 7.97 (d, J=2.0 Hz, 1H) , 8.42 (s, 1H) , 8.81 (t, J=6.3 Hz, 1H) .

#### 実施例 2

5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-(2-メチルチアゾール-4-イル) [1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン (化合物 42)

実施例 1 と同様にして、参考例 10 で得られた 8-(2-ブロモ-1-オキソエチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジンおよびチオアセトアミドから、標記化合物 (56%) を白色結晶として得た。

mp 173-174°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 2.79 (s, 3H) , 3.88 (s, 6H) , 4.81 (d,  $J=5.9$  Hz, 2H) , 6.55 (t,  $J=5.9$  Hz, 1H) , 6.59 (dd,  $J=1.7, 4.6$  Hz, 1H) , 6.84 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H) , 6.98 (dd,  $J=1.9, 8.9$  Hz, 1H) , 6.98 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H) , 7.27 (dd,  $J=0.5, 4.6$  Hz, 1H) , 7.61 (dd,  $J=0.5, 1.7$  Hz, 1H) , 8.35 (s, 1H) , 8.84 (s, 1H) .

### 実施例 3

8-(2-シアノメチルチアゾール-4-イル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン (化合物 43)

実施例 1 と同様にして、参考例 10 で得られた 8-(2-ブロモ-1-オキソエチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジンおよび 2-シアノチオアセトアミドから、標記化合物 (79%) を白色結晶として得た。

mp 179-180°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , ppm) : 3.71 (s, 3H) , 3.74 (s, 3H) , 4.66 (s, 2H) , 4.70 (d,  $J=6.2$  Hz, 2H) , 6.78 (dd,  $J=1.8, 3.4$  Hz, 1H) , 6.88 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H) , 6.95 (dd,  $J=1.4, 8.2$  Hz, 1H) , 7.10 (d,  $J=1.4$  Hz, 1H) , 7.33 (dd,  $J=0.8, 3.4$  Hz, 1H) , 7.99 (dd,  $J=0.8, 1.8$  Hz, 1H) , 8.48 (s, 1H) , 8.64 (s, 1H) , 9.02 (t,  $J=6.2$  Hz, 1H) .

## 実施例 4

5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-[2-(4-メトキシフェノキシメチル)チアゾール-4-イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(化合物81)

実施例1と同様にして、参考例10で得られた8-(2-プロモ-1-オキソエチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンおよび2-(4-メトキシフェノキシ)チオアセトアミドから、標記化合物(73%)を白色結晶として得た。

mp 142-143°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 3.78 (s, 3H) , 3.89 (s, 6H) , 4.83 (d, J = 5.9 Hz, 2H) , 5.40 (s, 2H) , 6.56 (t, J = 5.9 Hz, 1H) , 6.60 (dd, J = 1.8, 3.6 Hz, 1H) , 6.82-6.90 (m, 2H) , 6.86 (d, J = 9.1 Hz, 1H) , 6.96-7.03 (m, 2H) , 6.98 (s, 1H) , 7.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H) , 7.29 (dd, J = 0.5, 3.6 Hz, 1H) , 7.62 (dd, J = 0.5, 1.8 Hz, 1H) , 8.53 (s, 1H) , 8.86 (s, 1H) .

## 実施例 5

5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-[2-(3-モルホリノプロピルアミノ)チアゾール-4-イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(化合物45)

実施例1と同様にして、参考例10で得られた8-(2-プロモ-1-オキソエチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンおよび(3-モルホリノプロピル)チオウレアから、標記化合物(92%)を白色結晶として得た。

mp 178-179°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 1.82-1.99 (m, 2H) , 2.40-2.67 (m, 6H) , 3.38-3.56 (m, 2H) , 3.69-3.85 (m, 4H) , 3.88 (s, 6H) , 4.79 (d, J = 5.9 Hz, 2H) , 6.49 (brs, 1H) , 6.52 (t, J = 5.9 Hz, 1H) , 6.59 (dd, J = 1.7, 3.2 Hz, 1H) , 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H) , 6.97 (s, 1H) , 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H) , 7.27 (d,

$J=3.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.62 (d,  $J=1.7\text{ Hz}$ , 1H), 7.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H).

#### 実施例 6

8-[2-(tert-ブチルスルホニルメチル)チアゾール-4-イル]-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(化合物46)

実施例1と同様にして、参考例10で得られた8-(2-ブロモ-1-オキソエチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンおよび2-(2-メチル-2-プロピルスルホニル)チオアセトアミドから、標記化合物(定量的)を白色結晶として得た。

mp 175-176°C

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm): 1.44 (s, 9H), 3.89 (s, 6H), 4.78 (s, 2H), 4.82 (d,  $J=5.8\text{ Hz}$ , 2H), 6.59 (t,  $J=5.8\text{ Hz}$ , 1H), 6.61 (dd,  $J=2.0, 3.7\text{ Hz}$ , 1H), 6.86 (d,  $J=7.9\text{ Hz}$ , 1H), 6.98 (d,  $J=1.8\text{ Hz}$ , 1H), 6.99 (dd,  $J=1.8, 7.9\text{ Hz}$ , 1H), 7.29 (dd,  $J=1.0, 3.7\text{ Hz}$ , 1H), 7.63 (dd,  $J=1.0, 2.0\text{ Hz}$ , 1H), 8.62 (s, 1H), 8.86 (s, 1H).

#### 実施例 7

5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-[2-(4-ヒドロキシフェニルアミノ)チアゾール-4-イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(化合物82)

実施例1と同様にして、参考例10で得られた8-(2-ブロモ-1-オキソエチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンおよび4-ヒドロキシフェニルチオウレアから、標記化合物(67%)を白色結晶として得た。

mp 245-246°C

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , ppm): 3.71 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.70 (d,  $J=5.8\text{ Hz}$ , 2H), 6.77 (dd,  $J=1.7, 3.3\text{ Hz}$ , 1H), 6.77 (d,  $J=8.7\text{ Hz}$ , 2H), 6.88 (d,  $J=$

8.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=0.4, 3.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.98 (dd, J=0.8, 1.7 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.90 (t, J=5.8 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.95 (s, 1H).

#### 実施例 8

5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-[2-(3-ビリジルアミノ)チアゾール-4-イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(化合物47)

実施例1と同様にして、参考例10で得られた8-(2-ブロモ-1-オキシエチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンおよび3-ビリジルチオウレアから、標記化合物(96%)を白色結晶として得た。

mp 299-300°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm): 3.71 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.70 (d, J=5.8 Hz, 2H), 6.77 (dd, J=1.9, 3.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=4.8, 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.99 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.44 (dd, J=3.6, 8.4 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.79 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.96 (t, J=5.8 Hz, 1H), 10.55 (s, 1H).

#### 実施例 9

5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-[2-(4-ヨードフェニルアミノ)チアゾール-4-イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(化合物58)

実施例1と同様にして、参考例10で得られた8-(2-ブロモ-1-オキシエチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンおよび4-ヨードフェニルチオウレアから、標記化合物(56%)を白色結晶として得た。

mp 197–198°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 3.71 (s, 3H) , 3.74 (s, 3H) , 4.70 (d, J=6.2 Hz, 2H) , 6.77 (dd, J=1.6, 3.4 Hz, 1H) , 6.88 (d, J=8.4 Hz, 1H) , 6.95 (dd, J=1.4, 8.4 Hz, 1H) , 7.09 (d, J=1.4 Hz, 1H) , 7.32 (d, J=3.4 Hz, 1H) , 7.62 (d, J=9.1 Hz, 2H) , 7.68 (d, J=9.1 Hz, 2H) , 7.83 (s, 1H) , 7.98 (d, J=1.6 Hz, 1H) , 8.63 (s, 1H) , 8.95 (t, J=6.2 Hz, 1H) , 10.44 (s, 1H) .

#### 実施例 10

5 – (3, 4 –ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2 –フリル) – 8 – (2 –フェニルアミノチアゾール – 4 –イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 – c] ピリミジン (化合物 57)

実施例 1 と同様にして、参考例 10 で得られた 8 – (2 –プロモ – 1 –オキソエチル) – 5 – (3, 4 –ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2 –フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 – c] ピリミジンおよびフェニルチオウレアから、標記化合物 (46%) を白色結晶として得た。

mp 167–168°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 3.71 (s, 3H) , 3.74 (s, 3H) , 4.70 (d, J=6.2 Hz, 2H) , 6.77 (dd, J=1.6, 3.2 Hz, 1H) , 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H) , 6.92–7.02 (m, 1H) , 6.96 (dd, J=1.9, 8.8 Hz, 1H) , 7.09 (d, J=1.9 Hz, 1H) , 7.33 (dd, J=0.8, 3.2 Hz, 1H) , 7.38 (d, J=7.2 Hz, 2H) , 7.76 (d, J=8.5 Hz, 2H) , 7.80 (s, 1H) , 7.99 (dd, J=0.8, 1.6 Hz, 1H) , 8.63 (s, 1H) , 8.94 (t, J=6.2 Hz, 1H) , 10.31 (s, 1H) .

#### 実施例 11

5 – (3, 4 –ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2 –フリル) – 8 – (2 –メチルアミノチアゾール – 4 –イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 – c] ピリミジン (化合物 49)

実施例 1 と同様にして、参考例 10 で得られた 8 – (2 –プロモ – 1 –オキソエチル) – 5 – (3, 4 –ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2 –フリル) [1,

2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンおよびメチルチオウレアから、標記化合物 (91%) を白色結晶として得た。

mp 134–135°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 2.89 (d, J = 4.6 Hz, 3H) , 3.71 (s, 3H) , 3.73 (s, 3H) , 4.67 (d, J = 5.6 Hz, 2H) , 6.76 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H) , 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H) , 6.94 (dd, J = 1.7, 8.4 Hz, 1H) , 7.09 (d, J = 1.7 Hz, 1H) , 7.31 (dd, J = 0.9, 3.2 Hz, 1H) , 7.59 (s, 1H) , 7.64 (q, J = 4.6 Hz, 1H) , 7.97 (dd, J = 0.9, 1.6 Hz, 1H) , 8.51 (s, 1H) , 8.85 (t, J = 5.6 Hz, 1H) .

#### 実施例 1 2

5 – (3, 4 – ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2 – フリル) – 8 – [2 – (イソオキサゾール – 5 – イル) チアゾール – 4 – イル] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 – c] ピリミジン (化合物 5 0)

実施例 1 と同様にして、参考例 1 0 で得られた 8 – (2 – プロモ – 1 – オキソエチル) – 5 – (3, 4 – ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2 – フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 – c] ピリミジンおよびイソオキサゾール – 5 – チオカルボキサミドから、標記化合物 (79%) を白色結晶として得た。

mp 140–141°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 3.71 (s, 3H) , 3.74 (s, 3H) , 4.71 (d, J = 6.3 Hz, 2H) , 6.79 (dd, J = 1.8, 3.4 Hz, 1H) , 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H) , 6.97 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1H) , 7.12 (d, J = 1.9 Hz, 1H) , 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H) , 7.35 (dd, J = 0.7, 3.4 Hz, 1H) , 8.00 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H) , 8.73 (s, 1H) , 8.76 (s, 1H) , 8.85 (d, J = 1.9 Hz, 1H) , 9.10 (t, J = 6.3 Hz, 1H) .

#### 実施例 1 3

5 – (3, 4 – ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2 – フリル) – 8 – [2 – (2 – メトキシエチルアミノ) チアゾール – 4 – イル] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 – c] ピリミジン (化合物 5 1)

実施例 1 と同様にして、参考例 1 0 で得られた 8 – (2 – プロモ – 1 – オキソ

エチル) - 5 - (3, 4-ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンおよび2-メトキシエチルチオウレアから、標記化合物 (92%) を白色結晶として得た。

mp 170-171°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 3.30 (s, 3H) , 3.44-3.59 (m, 4H) , 3.71 (s, 3H) , 3.73 (s, 3H) , 4.66 (d, J=6.2 Hz, 2H) , 6.76 (dd, J=1.6, 3.3 Hz, 1H) , 6.87 (d, J=8.2 Hz, 1H) , 6.94 (dd, J=1.9, 8.2 Hz, 1H) , 7.09 (d, J=1.9 Hz, 1H) , 7.30 (dd, J=0.7, 3.3 Hz, 1H) , 7.56 (s, 1H) , 7.77 (t, J=5.2 Hz, 1H) , 7.97 (dd, J=0.7, 1.6 Hz, 1H) , 8.50 (s, 1H) , 8.85 (t, J=6.2 Hz, 1H) .

#### 実施例 1 4

5 - (3, 4-ジメトキシベンジルアミノ) - 8 - [2 - (3-ジメチルアミノプロピルアミノ) チアゾール-4-イル] - 2 - (2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 6 1)

実施例 1 と同様にして、参考例 1 0 で得られた 8 - (2-ブromo-1-オキソエチル) - 5 - (3, 4-ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンおよび3-ジメチルアミノプロピルチオウレアから、標記化合物 (84%) を白色結晶として得た。

mp 170-171°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 1.91-2.10 (m, 2H) , 2.77 (s, 6H) , 3.07-3.48 (m, 4H) , 3.71 (s, 3H) , 3.74 (s, 3H) , 4.67 (d, J=5.2 Hz, 2H) , 6.76 (dd, J=1.8, 3.1 Hz, 1H) , 6.87 (d, J=8.7 Hz, 1H) , 6.93 (dd, J=1.6, 8.7 Hz, 1H) , 7.08 (d, J=1.6 Hz, 1H) , 7.31 (dd, J=0.7, 3.1 Hz, 1H) , 7.60 (s, 1H) , 7.86 (t, J=5.2 Hz, 1H) , 7.98 (dd, J=0.7, 1.8 Hz, 1H) , 8.53 (s, 1H) , 8.88 (t, J=6.2 Hz, 1H) .

#### 実施例 1 5

5 - (3, 4-ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2-フリル) - 8 - [2 - (4-メトキシベンジルアミノ) チアゾール-4-イル] [1, 2, 4] トリア



## ゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 44)

実施例 1 と同様にして、参考例 10 で得られた 8-(2-ブロモ-1-オキソエチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンおよび 4-メトキシベンジルチオウレアから、標記化合物 (64%) を白色結晶として得た。

mp 122-123°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 3.71 (s, 3H) , 3.73 (s, 6H) , 4.44 (d, J = 5.6 Hz, 2H) , 4.67 (d, J = 6.1 Hz, 2H) , 6.75 (dd, J = 1.6, 3.3 Hz, 1H) , 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H) , 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H) , 6.94 (brd, J = 8.6 Hz, 1H) , 7.09 (brs, 1H) , 7.31 (d, J = 3.3 Hz, 1H) , 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H) , 7.57 (s, 1H) , 7.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H) , 8.18 (t, J = 5.6 Hz, 1H) , 8.51 (s, 1H) , 8.85 (t, J = 6.1 Hz, 1H) .

## 実施例 16

5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-[2-(2-モルホリノエチルアミノ)チアゾール-4-イル] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 60)

実施例 1 と同様にして、参考例 10 で得られた 8-(2-ブロモ-1-オキソエチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンおよび 2-モルホリノエチルチオウレアから、標記化合物 (69%) を白色結晶として得た。

mp 112-113°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 2.30-2.78 (m, 4H) , 3.22-3.39 (m, 2H) , 3.39-3.53 (m, 2H) , 3.53-3.68 (m, 4H) , 3.71 (s, 3H) , 3.73 (s, 3H) , 4.66 (d, J = 4.3 Hz, 2H) , 6.75 (dd, J = 1.8, 3.4 Hz, 1H) , 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H) , 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H) , 7.08 (s, 1H) , 7.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H) , 7.58 (s, 1H) , 7.63 (t, J = 4.3 Hz, 1H) , 7.97 (s, 1H) , 8.50 (s, 1H) , 8.85 (t, J = 5.9 Hz, 1H) .

## 実施例 17

5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-[2-(2-ピペリジノエチルアミノ)チアゾール-4-イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(化合物83)

実施例1と同様にして、参考例10で得られた8-(2-ブロモ-1-オキシエチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンおよび2-ピペリジノエチルチオウレアから、標記化合物(76%)を白色結晶として得た。

mp 206-207°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm): 1.28-1.89 (m, 10H), 2.86-3.08 (m, 2H), 3.47-3.62 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.67 (d,  $J=5.9$  Hz, 2H), 6.76 (dd,  $J=1.7, 3.4$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 6.93 (dd,  $J=1.6, 8.3$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J=3.4$  Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.96 (t,  $J=5.4$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.91 (t,  $J=6.2$  Hz, 1H).

## 実施例 18

5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-8-[2-(4-ジメチルアミノフェニルアミノ)チアゾール-4-イル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(化合物59)

実施例1と同様にして、参考例10で得られた8-(2-ブロモ-1-オキシエチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンおよび4-ジメチルアミノフェニルチオウレアから、標記化合物(66%)を白色結晶として得た。

mp 228-229°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm): 2.86 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.69 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H), 6.71-6.84 (m, 1H), 6.78 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.08 (brs, 1H), 7.31 (d,

$J = 3.2 \text{ Hz}$ , 1H), 7.53 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 2H), 7.68 (s, 1H), 7.97 (brs, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.90 (t,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 1H), 9.92 (s, 1H).

#### 実施例 19

8-(2-ブチルアミノチアゾール-4-イル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(化合物84)

実施例1と同様にして、参考例10で得られた8-(2-ブロモ-1-オキソエチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンおよびブチルチオウレアから、標記化合物(69%)を白色結晶として得た。

mp 151-152°C

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm): 0.93 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 3H), 1.30-1.48 (m, 2H), 1.55-1.68 (m, 2H), 3.31-3.40 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.68 (d,  $J = 5.9 \text{ Hz}$ , 2H), 4.50-5.00 (m, 1H), 6.76 (dd,  $J = 1.9, 3.6 \text{ Hz}$ , 1H), 6.87 (d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 1H), 6.94 (dd,  $J = 1.6, 8.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.09 (d,  $J = 1.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.29 (dd,  $J = 0.6, 3.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.58 (s, 1H), 7.98 (dd,  $J = 0.6, 1.9 \text{ Hz}$ , 1H), 8.48 (s, 1H), 9.02 (t,  $J = 5.9 \text{ Hz}$ , 1H).

#### 実施例 20

5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-[2-(4-メトキシフェニルアミノ)チアゾール-4-イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(化合物85)

実施例1と同様にして、参考例10で得られた8-(2-ブロモ-1-オキソエチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンおよび4-メトキシフェニルチオウレアから、標記化合物(26%)を白色結晶として得た。

mp 189-190°C

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm): 3.71 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 4.69 (d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ ,

2H) , 6.77 (dd, J=1.8, 3.5 Hz, 1H) , 6.88 (d, J=8.2 Hz, 1H) , 6.96 (dd, J=1.9, 8.2 Hz, 1H) , 6.97 (d, J=8.9 Hz, 2H) , 7.09 (d, J=1.9 Hz, 1H) , 7.33 (dd, J=0.9, 3.5 Hz, 1H) , 7.67 (d, J=8.9 Hz, 2H) , 7.75 (s, 1H) , 7.99 (dd, J=0.9, 1.8 Hz, 1H) , 8.32 (s, 1H) , 8.92 (t, J=6.5 Hz, 1H) , 10.10 (s, 1H) .

#### 実施例 2 1

5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-8-[2-(1,3-ジオキソインダン-5-イルアミノ)チアゾール-4-イル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(化合物86)

実施例1と同様にして、参考例10で得られた8-(2-ブロモ-1-オキソエチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンおよび1,3-ジオキソインダン-5-イルチオウレアから、標記化合物(81%)を白色結晶として得た。

mp 131-132°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm): 3.71 (s, 3H) , 3.74 (s, 3H) , 4.69 (d, J=6.2 Hz, 2H) , 6.00 (s, 2H) , 6.77 (dd, J=1.8, 3.3 Hz, 1H) , 6.89 (d, J=8.4 Hz, 1H) , 6.92 (d, J=8.2 Hz, 1H) , 6.96 (dd, J=1.9, 8.4 Hz, 1H) , 7.10 (d, J=1.9 Hz, 1H) , 7.17 (dd, J=2.2, 8.2 Hz, 1H) , 7.32 (dd, J=0.6, 3.3 Hz, 1H) , 7.44 (d, J=2.2 Hz, 1H) , 7.78 (s, 1H) , 7.99 (dd, J=0.6, 1.8 Hz, 1H) , 8.57 (s, 1H) , 8.93 (t, J=6.2 Hz, 1H) , 10.18 (s, 1H) .

#### 実施例 2 2

5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-(2-ピベリジノチアゾール-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(化合物87)

実施例1と同様にして、参考例10で得られた8-(2-ブロモ-1-オキソエチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンおよびピベリジン-1-チオカルボキサミドから、標記化合物(80%)を白色結晶として得た。

mp 210–211°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 1.58–1.71 (m, 6H) , 3.43–3.55 (m, 4H) , 3.71 (s, 3H) , 3.73 (s, 3H) , 4.67 (d, J = 6.1 Hz, 2H) , 6.76 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H) , 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H) , 6.95 (dd, J = 2.0, 8.1 Hz, 1H) , 7.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H) , 7.32 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H) , 7.71 (s, 1H) , 7.97 (dd, J = 0.8, 1.8 Hz, 1H) , 8.54 (s, 1H) , 8.88 (t, J = 6.1 Hz, 1H) .

### 実施例 2 3

8 – [2 – アミノ – 5 – (3, 4 – ジメトキシベンジル) チアゾール – 4 – イル] – 5 – (3, 4 – ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2 – フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 – c] ピリミジン (化合物 6 8)

実施例 1 と同様にして、参考例 1 8 で得られた 8 – [2 – ブロモ – 3 – (3, 4 – ジメトキシフェニル) – 1 – オキソプロピル] – 5 – (3, 4 – ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2 – フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 – c] ピリミジンおよびチオウレアから、標記化合物 (定量的) を白色結晶として得た。

mp 157–158°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 3.61 (s, 3H) , 3.69 (s, 3H) , 3.71 (s, 3H) , 3.73 (s, 3H) , 3.94 (s, 2H) , 4.67 (d, J = 6.2 Hz, 2H) , 6.66–6.98 (m, 5H) , 6.73 (dd, J = 1.8, 3.2 Hz, 1H) , 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H) , 6.94 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H) , 7.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H) , 7.18 (dd, J = 0.6, 3.2 Hz, 1H) , 7.94 (dd, J = 0.6, 1.8 Hz, 1H) , 7.99 (s, 1H) , 8.84 (t, J = 6.2 Hz, 1H) .

### 実施例 2 4

5 – (3, 4 – ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2 – フリル) – 8 – [2 – メチル – 5 – (3, 4 – ジメトキシベンジル) チアゾール – 4 – イル] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 – c] ピリミジン (化合物 6 9)

実施例 1 と同様にして、参考例 1 8 で得られた 8 – [2 – ブロモ – 3 – (3, 4 – ジメトキシフェニル) – 1 – オキソプロピル] – 5 – (3, 4 – ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2 – フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 – c]

ピリミジンおよびチオアセトアミドから、標記化合物 (89%) を白色結晶として得た。

mp 159–160°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 2.61 (s, 3H) , 3.60 (s, 3H) , 3.69 (s, 3H) , 3.71 (s, 3H) , 3.74 (s, 3H) , 4.11 (s, 2H) , 4.68 (d, J=6.2 Hz, 2H) , 6.67–6.78 (m, 2H) , 6.73 (dd, J=1.6, 3.3 Hz, 1H) , 6.82 (d, J=8.2 Hz, 1H) , 6.88 (d, J=8.3 Hz, 1H) , 6.95 (dd, J=1.7, 8.3 Hz, 1H) , 7.11 (d, J=1.7 Hz, 1H) , 7.20 (d, J=3.3 Hz, 1H) , 7.95 (d, J=1.6 Hz, 1H) , 8.06 (s, 1H) , 8.95 (t, J=6.2 Hz, 1H) .

#### 実施例 25

5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-8-(2, 5-ジメチルチアゾール-4-イル)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 48)

実施例 1 と同様にして、参考例 11 で得られた 8-(2-ブロモ-1-オキソプロピル)-5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンおよびチオアセトアミドから、標記化合物 (78%) を白色結晶として得た。

mp 156–157°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 2.49 (s, 3H) , 2.71 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 4.81 (d, J=5.9 Hz, 2H) , 6.55 (dd, J=1.7, 3.3 Hz, 1H) , 6.56 (t, J=5.9 Hz, 1H) , 6.86 (d, J=7.8 Hz, 1H) , 6.97 (s, 1H) , 6.99 (d, J=7.8 Hz, 1H) , 7.23 (d, J=3.3 Hz, 1H) , 7.59 (d, J=1.7 Hz, 1H) , 8.12 (s, 1H) .

#### 実施例 26

8-(2-アミノ-5-メチルチアゾール-4-イル)-5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 52)

実施例 1 と同様にして、参考例 11 で得られた 8-(2-ブロモ-1-オキソ

プロピル) - 5 - (3, 4-ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2-フリル)  
[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンおよびチオウレアから、標  
記化合物 (31%) を白色結晶として得た。

mp 215-219°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 2.21 (s, 3H) , 3.70 (s, 3H) , 3.73 (s, 3H) ,  
4.66 (d, J = 5.9 Hz, 2H) , 6.71 (dd, J = 1.8, 3.4 Hz, 1H) , 6.79 (s, 2H) , 6.87  
(d, J = 8.3 Hz, 1H) , 6.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H) , 6.94 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1H) ,  
7.20 (dd, J = 0.8, 3.4 Hz, 1H) , 7.93 (dd, J = 0.8, 1.8 Hz, 1H) , 7.96 (s, 1H) ,  
8.80 (t, J = 5.9 Hz, 1H) .

#### 実施例 27

5 - (3, 4-ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2-フリル) - 8 - [5-  
メチル-2-(2-モルホリノエチルアミノ)チアゾール-4-イル] [1, 2,  
4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 56)

実施例 1 と同様にして、参考例 11 で得られた 8 - (2-プロモ-1-オキソ  
プロピル) - 5 - (3, 4-ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2-フリル)  
[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンおよび (2-モルホリノエ  
チル) チオウレアから、標記化合物 (59%) を白色結晶として得た。

mp 156°C (分解)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 2.37 (s, 3H) , 2.49 (t, J = 4.4 Hz, 4H) , 2.64 (t, J  
= 5.8 Hz, 2H) , 3.34 (t, J = 5.8 Hz, 2H) , 3.71 (t, J = 4.4 Hz, 4H) , 3.89 (s,  
3H) , 3.89 (s, 3H) , 4.85 (d, J = 5.9 Hz, 2H) , 5.65 (m, 1H) , 6.52 (t, J =  
5.9 Hz, 1H) , 6.55 (dd, J = 1.7, 3.6 Hz, 1H) , 6.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H) , 6.96  
(s, 1H) , 6.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H) , 7.24 (d, J = 3.6 Hz, 1H) , 7.58 (d, J =  
1.7 Hz, 1H) , 8.08 (s, 1H) .

#### 実施例 28

5 - (3, 4-ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2-フリル) - 8 - [5-  
メチル-2-(3-モルホリノプロピルアミノ)チアゾール-4-イル] [1,

## 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 53)

実施例 1 と同様にして、参考例 11 で得られた 8-(2-ブロモ-1-オキソプロピル)-5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンおよび (3-モルホリノプロピル) チオウレアから、標記化合物 (53%) を白色結晶として得た。

mp 164-169°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 1.78-1.88 (m, 2H) , 2.31 (s, 3H) , 2.48-2.53 (m, 6H) , 3.36-3.40 (m, 2H) , 3.72-3.76 (m, 4H) , 3.89 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 4.80 (d, J=5.6 Hz, 2H) , 6.00 (brs, 1H) , 6.52 (t, J=5.6 Hz, 1H) , 6.56 (dd, J=1.5, 3.3 Hz, 1H) , 6.86 (d, J=7.9 Hz, 1H) , 6.96 (s, 1H) , 6.98 (d, J=7.9 Hz, 1H) , 7.24 (d, J=3.3 Hz, 1H) , 7.59 (d, J=1.5 Hz, 1H) , 8.10 (s, 1H) .

## 実施例 29

5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-[5-メチル-2-(2-ピペリジノエチルアミノ)チアゾール-4-イル][1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 54)

実施例 1 と同様にして、参考例 11 で得られた 8-(2-ブロモ-1-オキソプロピル)-5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンおよび (2-ピペリジノエチル) チオウレアから、標記化合物 (59%) を白色結晶として得た。

mp 149-155°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 1.46 (m, 2H) , 1.60-1.70 (m, 6H) , 2.36 (s, 3H) , 2.46 (m, 2H) , 2.62 (m, 2H) , 3.33 (m, 2H) , 3.89 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 4.80 (d, J=5.9 Hz, 2H) , 5.77 (m, 1H) , 6.52 (t, J=5.9 Hz, 1H) , 6.53 (dd, J=1.7, 3.3 Hz, 1H) , 6.86 (d, J=7.8 Hz, 1H) , 6.96 (s, 1H) , 6.98 (d, J=7.8 Hz, 1H) , 7.24 (d, J=3.3 Hz, 1H) , 7.58 (d, J=1.7 Hz, 1H) , 8.09 (s, 1H) .

## 実施例 30



5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-8-[2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-5-メチルチアゾール-4-イル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(化合物55)

実施例1と同様にして、参考例11で得られた8-(2-ブロモ-1-オキソプロピル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンおよび(3-ジメチルアミノプロピル)チオウレアから、標記化合物(54%)を白色結晶として得た。

mp 165-169°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 2.20-2.25 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.16-3.20 (m, 2H), 3.55-3.57 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.78 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 5.78 (m, 1H), 6.56 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H).

#### 実施例31

8-(5-エチル-2-メチルチアゾール-4-イル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(化合物76)

実施例1と同様にして、参考例12で得られた8-(2-ブロモ-1-オキソブチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンおよびチオアセトアミドから、標記化合物(93%)を白色結晶として得た。

mp 118-120°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 1.37 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.96 (q, J = 7.4 Hz, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.88 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.61 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H),

7.66 (dd,  $J=0.8, 1.8$  Hz, 1H) , 8.16 (s, 1H) .

### 実施例 3 2

8 - (2 - アミノ - 5 - エチルチアゾール - 4 - イル) - 5 - (3, 4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン (化合物 7 7)

実施例 1 と同様にして、参考例 1 2 で得られた 8 - (2 - プロモ - 1 - オキソブチル) - 5 - (3, 4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジンおよびチオウレアから、標記化合物 (96%) を白色結晶として得た。

mp 184 - 186°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 1.26 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H) , 2.78 (q,  $J=7.5$  Hz, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 4.80 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H) , 4.89 (s, 2H) , 6.54 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H) , 6.55 (dd,  $J=1.8, 3.5$  Hz, 1H) , 6.86 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H) , 6.96 (s, 1H) , 6.98 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H) , 7.24 (d,  $J=3.5$  Hz, 1H) , 7.59 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H) , 8.04 (s, 1H) .

### 実施例 3 3

5 - (3, 4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 - フリル) - 8 - (5 - イソプロピル - 2 - メチルチアゾール - 4 - イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン (化合物 6 6)

実施例 1 と同様にして、参考例 1 3 で得られた 8 - (2 - プロモ - 3 - メチル - 1 - オキソブチル) - 5 - (3, 4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジンおよびチオアセトアミドから、標記化合物 (31%) を白色結晶として得た。

mp 127 - 128°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 1.31 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H) , 1.31 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H) , 2.73 (s, 3H) , 3.30 - 3.35 (m, 1H) , 3.89 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 4.82 (d,  $J=5.9$  Hz, 2H) , 6.56 (dd,  $J=1.8, 3.6$  Hz, 1H) , 6.66 (t,  $J=5.9$  Hz, 1H) ,

6.87 (d, J=8.1 Hz, 1H) , 6.98 (s, 1H) , 6.99 (d, J=8.1 Hz, 1H) , 7.20 (d, J=3.6 Hz, 1H) , 7.59 (d, J=1.8 Hz, 1H) , 8.04 (s, 1H) .

#### 実施例 3 4

8-(2-アミノ-5-イソプロピルチアゾール-4-イル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(化合物64)

実施例1と同様にして、参考例13で得られた8-(2-ブロモ-3-メチル-1-オキソブチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンおよびチオウレアから、標記化合物(52%)を白色結晶として得た。

mp 160-162°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 1.05 (d, J=6.6 Hz, 3H) , 1.05 (d, J=6.6 Hz, 3H) , 2.29-2.34 (m, 1H) , 3.88 (s, 3H) , 3.88 (s, 3H) , 4.84 (d, J=5.6 Hz, 2H) , 6.60 (dd, J=1.7, 3.4 Hz, 1H) , 6.86 (d, J=7.9 Hz, 1H) , 6.89 (t, J=5.6 Hz, 1H) , 6.94 (s, 1H) , 6.96 (d, J=7.9 Hz, 1H) , 7.29 (dd, J=1.0, 3.4 Hz, 1H) , 7.62 (dd, J=1.0, 1.7 Hz, 1H) , 8.74 (s, 1H) .

#### 実施例 3 5

5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-(2-メチル-5-フェニルチアゾール-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(化合物67)

実施例1と同様にして、参考例14で得られた8-(2-ブロモ-1-オキソ-2-フェニルエチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンおよびチオアセトアミドから、標記化合物(53%)を白色結晶として得た。

mp 275°C (分解)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 2.81 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 4.75 (d, J=5.6 Hz, 2H) , 6.54 (dd, J=1.8, 3.4 Hz, 1H) , 6.85 (d, J=7.8 Hz, 1H) ,

6.94 (s, 1H) , 6.95 (d, J=7.8 Hz, 1H) , 7.13 (dd, J=1.0, 3.4 Hz, 1H) , 7.25–7.36 (m, 6H) , 7.57 (dd, J=1.0, 1.8 Hz, 1H) , 7.88 (s, 1H) .

### 実施例 3 6

8-(2-アミノ-5-フェニルチアゾール-4-イル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 6 2)

実施例 1 と同様にして、参考例 1 4 で得られた 8-(2-ブロモ-1-オキソ-2-フェニルエチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンおよびチオウレアから、標記化合物 (53%) を白色結晶として得た。

mp 253–256°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 3.70 (s, 3H) , 3.70 (s, 3H) , 4.62 (d, J=5.9 Hz, 1H) , 6.68 (dd, J=1.8, 3.5 Hz, 2H) , 6.86 (d, J=8.8 Hz, 1H) , 6.89 (s, 1H) , 6.91 (d, J=8.8 Hz, 1H) , 7.02 (d, J=3.3 Hz, 1H) , 7.11 (s, 2H) , 7.12–7.18 (m, 5H) , 7.79 (d, J=1.8 Hz, 1H) , 7.89 (s, 1H) , 8.85 (t, J=5.9 Hz, 1H) .

### 実施例 3 7

8-(5-ベンジル-2-メチルチアゾール-4-イル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 6 3)

実施例 1 と同様にして、参考例 1 5 で得られた 8-(2-ブロモ-1-オキソ-3-フェニルプロピル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンおよびチオアセトアミドから、標記化合物 (78%) を白色結晶として得た。

mp 162–163°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 2.70 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 4.25 (s, 2H) , 4.81 (d, J=5.6 Hz, 2H) , 6.57 (dd, J=1.8, 3.5 Hz, 1H) , 6.59 (t, J=5.6 Hz, 1H) , 6.86 (d, J=7.9 Hz, 1H) , 6.97 (s, 1H) , 6.98 (d, J=7.9 Hz,

1H) , 7.19–7.27 (m, 6H) , 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H) , 8.16 (s, 1H) .

### 実施例 38

8 – (2 – アミノ – 5 – ベンジルチアゾール – 4 – イル) – 5 – (3, 4 – ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2 – フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 – c] ピリミジン (化合物 65)

実施例 1 と同様にして、参考例 15 で得られた 8 – (2 – プロモ – 1 – オキソ – 3 – フェニルプロピル) – 5 – (3, 4 – ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2 – フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 – c] ピリミジンおよびチオウレアから、標記化合物 (76%) を白色結晶として得た。

mp 140–142°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 3.70 (s, 3H) , 3.72 (s, 3H) , 4.01 (s, 2H) , 4.66 (d, J = 5.9 Hz, 2H) , 6.71 (dd, J = 1.8, 3.4 Hz, 1H) , 6.84 (s, 2H) , 6.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H) , 6.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H) , 7.09 (s, 1H) , 7.14 (d, J = 3.4 Hz, 1H) , 7.18–7.25 (m, 5H) , 7.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H) , 7.98 (s, 1H) , 8.83 (t, J = 5.9 Hz, 1H) .

### 実施例 39

5 – (3, 4 – ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2 – フリル) – 8 – [5 – (4 – メトキシベンジル) – 2 – メチルチアゾール – 4 – イル] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 – c] ピリミジン (化合物 73)

実施例 1 と同様にして、参考例 16 で得られた 8 – [2 – プロモ – 3 – (4 – メトキシフェニル) – 1 – オキソプロピル] – 5 – (3, 4 – ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2 – フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 – c] ピリミジンおよびチオアセトアミドから標記化合物 (91%) を白色結晶として得た。

mp 197–198°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 2.69 (s, 3H) , 3.78 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 4.17 (s, 2H) , 4.80 (d, J = 5.6 Hz, 2H) , 6.55 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H) , 6.59 (t, J = 5.6 Hz, 1H) , 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H) , 6.86 (d, J = 8.3 Hz,

2H) , 6.96 (s, 1H) , 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H) , 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 2H) ,  
7.20 (d, J = 3.3 Hz, 1H) , 7.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H) , 8.14 (s, 1H) .

#### 実施例 40

8 - [2 - アミノ - 5 - (4 - メトキシベンジル) チアゾール - 4 - イル] - 5 -  
- (3, 4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4]  
トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン (化合物 72)

実施例 1 と同様にして、参考例 16 で得られた 8 - [2 - プロモ - 3 - (4 -  
メトキシフェニル) - 1 - オキソプロピル] - 5 - (3, 4 - ジメトキシベンジ  
ルアミノ) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリ  
ミジンおよびチオウレアから、標記化合物 (92%) を白色結晶として得た。

mp 231 - 233°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 3.71 (s, 3H) , 3.72 (s, 3H) , 3.74 (s, 3H) ,  
3.95 (s, 2H) , 4.68 (d, J = 6.3 Hz, 2H) , 6.73 (dd, J = 1.7, 3.5 Hz, 1H) , 6.80  
(d, J = 8.7 Hz, 1H) , 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H) , 6.97 (s, 1H) , 6.99 (d, J =  
8.7 Hz, 1H) , 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 2H) , 7.18 (d, J = 3.5 Hz, 1H) , 7.96 (d,  
J = 1.7 Hz, 1H) , 7.99 (s, 1H) , 8.01 (s, 2H) , 8.85 (t, J = 6.3 Hz, 1H) .

#### 実施例 41

5 - (3, 4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 8 - [5 - (4 - フルオロベンジ  
ル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - イル] - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4]  
トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン (化合物 79)

実施例 1 と同様にして、参考例 17 で得られた 8 - [2 - プロモ - 3 - (4 -  
フルオロフェニル) - 1 - オキソプロピル] - 5 - (3, 4 - ジメトキシベンジ  
ルアミノ) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリ  
ミジンおよびチオアセトアミドから、標記化合物 (87%) を白色結晶として得た。

mp 180 - 183°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 2.69 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 4.21  
(s, 2H) , 4.80 (d, J = 5.9 Hz, 2H) , 6.56 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H) , 6.85 (d,

J=7.9 Hz, 1H) , 6.92 (s, 1H) , 6.94 (d, J=7.9 Hz, 1H) , 6.95 (dd, J=8.7, 8.7 Hz, 2H) , 7.17 (d, J=3.5 Hz, 1H) , 7.21 (dd, J=8.7, 8.7 Hz, 2H) , 7.23 (t, J=5.9 Hz, 1H) , 7.59 (d, J=1.8 Hz, 1H) , 8.15 (s, 1H) .

#### 実施例 4 2

8 - [2 - アミノ - 5 - (4 - フルオロベンジル) チアゾール - 4 - イル] - 5 - (3, 4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン (化合物 80)

実施例 1 と同様にして、参考例 17 で得られた 8 - [2 - ブロモ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - オキソプロピル] - 5 - (3, 4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジンおよびチオウレアから、標記化合物 (定量的) を白色結晶として得た。

mp 214-216°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 3.88 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 4.11 (s, 2H) , 4.79 (d, J=5.6 Hz, 2H) , 4.86 (s, 2H) , 6.56 (dd, J=1.7, 3.3 Hz, 1H) , 6.85 (d, J=8.4 Hz, 1H) , 6.94 (t, J=5.6 Hz, 1H) , 6.96 (s, 1H) , 6.98 (d, J=8.4 Hz, 1H) , 7.17-7.20 (m, 4H) , 7.23 (d, J=3.3 Hz, 1H) , 7.58 (d, J=1.7 Hz, 1H) , 8.11 (s, 1H) .

#### 実施例 4 3

5 - (3, 4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 8 - [5 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - (3 - モルホリノプロピルアミノ) チアゾール - 4 - イル] - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン (化合物 78)

実施例 1 と同様にして、参考例 18 で得られた 8 - [2 - ブロモ - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソプロピル] - 5 - (3, 4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジンおよび (3 - モルホリノプロピル) チオウレアから、標記化合物 (77%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 1.77–1.82 (m, 2H) , 2.46–2.51 (m, 6H) , 3.33–3.35 (m, 2H) , 3.70–3.73 (m, 4H) , 3.80 (s, 3H) , 3.85 (s, 3H) , 3.88 (s, 3H) , 3.88 (s, 3H) , 4.07 (s, 2H) , 4.80 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H) , 6.07 (brs, 1H) , 6.51 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H) , 6.54 (dd,  $J=1.8, 3.5$  Hz, 1H) , 6.77–6.78 (m, 3H) , 6.85 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H) , 6.95 (s, 1H) , 6.96 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H) , 7.17 (d,  $J=3.5$  Hz, 1H) , 7.58 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H) , 8.15 (s, 1H) .

#### 実施例 4 4

5 – (3, 4 – ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2 – フリル) – 8 – (2 – メチル – 5 – フェネチルチアゾール – 4 – イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 – c] ピリミジン (化合物 7 1)

実施例 1 と同様にして、参考例 1 9 で得られた 8 – (2 – プロモ – 1 – オキソ – 4 – フェニルブチル) – 5 – (3, 4 – ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2 – フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 – c] ピリミジンおよびチオアセトアミドから、標記化合物 (50%) を白色結晶として得た。

mp 116–119°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 2.71 (s, 3H) , 2.98 (t,  $J=7.8$  Hz, 2H) , 3.20 (t,  $J=7.8$  Hz, 2H) , 3.88 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 4.80 (d,  $J=3.6$  Hz, 2H) , 6.52 (t,  $J=3.6$  Hz, 1H) , 6.54 (dd,  $J=1.7, 3.5$  Hz, 1H) , 6.85 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H) , 6.96 (s, 1H) , 6.98 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H) , 7.09–7.20 (m, 6H) , 7.22 (dd,  $J=1.0, 3.5$  Hz, 1H) , 7.58 (dd,  $J=1.0, 1.7$  Hz, 1H) .

#### 実施例 4 5

8 – (2 – アミノ – 5 – フェネチルチアゾール – 4 – イル) – 5 – (3, 4 – ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2 – フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 – c] ピリミジン (化合物 7 0)

実施例 1 と同様にして、参考例 1 9 で得られた 8 – (2 – プロモ – 1 – オキソ – 4 – フェニルブチル) – 5 – (3, 4 – ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2 – フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 – c] ピリミジンおよびチオウレ



アから、標記化合物 (76%) を白色結晶として得た。

mp 218–220°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 2.87 (t, J = 7.4 Hz, 2H) , 2.90 (t, J = 7.4 Hz, 2H) , 3.71 (s, 3H) , 3.73 (s, 3H) , 4.65 (d, J = 5.9 Hz, 2H) , 6.71 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H) , 6.82 (s, 2H) , 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H) , 6.93 (s, 1H) , 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H) , 7.06–7.15 (m, 5H) , 7.17 (d, J = 3.3 Hz, 1H) , 7.83 (d, J = 1.7 Hz, 1H) , 7.94 (s, 1H) , 8.79 (t, J = 5.9 Hz, 1H) .

#### 実施例 4 6

5 – (3, 4 – ジメトキシベンジルアミノ) – 8 – [5 – (3, 4 – ジメトキシフェネチル) – 2 – メチルチアゾール – 4 – イル] – 2 – (2 – フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 – c] ピリミジン (化合物 7 5)

実施例 1 と同様にして、参考例 2 0 で得られた 8 – [2 – プロモ – 4 – (3, 4 – ジメトキシフェニル) – 1 – オキソブチル] – 5 – (3, 4 – ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2 – フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 – c] ピリミジンおよびチオアセトアミドから、標記化合物 (91%) を白色結晶として得た。

mp 145–148°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 2.72 (s, 3H) , 2.94 (t, J = 7.7 Hz, 2H) , 3.18 (t, J = 7.7 Hz, 2H) , 3.69 (s, 3H) , 3.82 (s, 3H) , 3.90 (s, 3H) , 3.90 (s, 3H) , 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H) , 6.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H) , 6.55 (dd, J = 1.7, 3.5 Hz, 1H) , 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H) , 6.68 (s, 1H) , 6.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H) , 6.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H) , 6.98 (s, 1H) , 6.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H) , 7.22 (d, J = 3.5 Hz, 1H) , 7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H) , 8.04 (s, 1H) .

#### 実施例 4 7

8 – [2 – アミノ – 5 – (3, 4 – ジメトキシフェネチル) チアゾール – 4 – イル] – 5 – (3, 4 – ジメトキシベンジルアミノ) – 2 – (2 – フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 – c] ピリミジン (化合物 7 4)

実施例 1 と同様にして、参考例 20 で得られた 8- [2-ブロモ-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソブチル]-5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンおよびチオウレアから、標記化合物 (82%) を白色結晶として得た。

mp 213-214°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 2.90 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H) , 3.06 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H) , 3.70 (s, 3H) , 3.82 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 4.79 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H) , 6.50 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H) , 6.55 (dd,  $J = 1.8, 3.5$  Hz, 1H) , 6.58 (s, 2H) , 6.65 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H) , 6.68 (s, 1H) , 6.70 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H) , 6.86 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H) , 6.97 (s, 1H) , 6.98 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H) , 7.23 (dd,  $J = 0.8, 3.5$  Hz, 1H) , 7.58 (dd,  $J = 0.8, 1.8$  Hz, 1H) , 7.97 (s, 1H) .

#### 実施例 48

2- [5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-8-イル] チアゾール-4-カルボン酸エチル (化合物 102)

参考例 22 で得られた 5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-8-チオカルボキサミド (3.71g, 9.04mmol) をエタノール (113mL) に懸濁し、プロモビルビン酸エチル (17.63g, 90.4mmol) を加えた後、2.5時間還流した。反応液をクロロホルムで希釈後、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、反応液から溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル=10/1で溶出)で精製し、標記化合物(4.58g, 定量的)を白色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 1.43 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 4.32 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H) , 4.84 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H) , 6.61 (dd,  $J = 1.8, 3.4$  Hz, 1H) , 6.70 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H) , 6.86 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H) , 6.98 (s, 1H) , 6.99 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H) , 7.32 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H) , 7.64 (d,  $J = 1.8$  Hz,

1H), 8.27 (s, 1H), 9.10 (s, 1H).

#### 実施例 4 9

2-[5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル]チアゾール-4-カルボン酸 (化合物 103)

実施例 48 で得られた 2-[5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル]チアゾール-4-カルボン酸エチル(1.41g, 2.8mmol) をエタノール (17mL) に懸濁し、水 (0.6mL) および水酸化リチウム・1水和物 (1.17g, 27.8mmol) を加えた後、2時間還流した。水 100mL 中に、反応液をゆっくりと滴下し、10%塩酸を添加して、反応液を酸性とした後、室温で1時間攪拌した。析出した結晶を濾取、乾燥し、標記化合物 (715mg, 54%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm): 3.73 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.73 (d, J=5.9 Hz, 2H), 6.70 (t, J=5.9 Hz, 1H), 6.77 (dd, J=1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=1.6, 8.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.35 (t, J=5.9 Hz, 1H).

#### 実施例 5 0

N-フェニル-2-[5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル]チアゾール-4-カルボキサミド (化合物 95)

実施例 49 で得られた 2-[5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル]チアゾール-4-カルボン酸(1.0g, 2.1mmol) をジクロロメタンに溶解し、氷冷下アニリン (584mg, 6.3mmol)、トリエチルアミン (634mg, 6.3mmol)、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (565mg, 6.3mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物 (565mg, 4.2mmol)

を加え、室温で2.5時間攪拌した。クロロホルムで反応液を希釈後、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、反応液から溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=100/1で溶出）で精製し、標記化合物（980mg, 85%）を白色結晶として得た。

mp 146–152°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 3.71 (s, 3H) , 3.74 (s, 3H) , 4.74 (d, J=5.6 Hz, 2H) , 6.96 (t, J=5.6 Hz, 1H) , 6.78 (dd, J=1.7, 3.3 Hz, 1H) , 6.93 (d, J=7.8 Hz, 1H) , 6.97 (s, 1H) , 6.98 (d, J=7.8 Hz, 1H) , 7.11 (s, 1H) , 7.13 (dd, J=7.6, 15.2 Hz, 1H) , 7.31 (d, J=3.3 Hz, 1H) , 7.39 (dd, J=7.6, 15.2 Hz, 1H) , 7.88 (d, J=7.6 Hz, 1H) , 8.01 (d, J=1.0 Hz, 1H) , 8.45 (d, J=1.7 Hz, 1H) , 9.23 (s, 1H) , 9.39 (s, 1H) , 10.23 (s, 1H) .

#### 実施例 5 1

{2-[5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル]チアゾール-4-イル} モルホリノメタノン (化合物 9 9)

実施例 5 0 と同様にして、実施例 4 9 で得られた 2-[5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル]チアゾール-4-カルボン酸およびモルホリンから、標記化合物（48%）を白色結晶として得た。

mp 191–193°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 3.38–3.39 (m, 2H) , 3.65–3.67 (m, 4H) , 3.70 (s, 3H) , 3.73 (s, 3H) , 3.84–3.88 (m, 2H) , 4.71 (s, 2H) , 6.77 (dd, J=1.7, 3.5 Hz, 1H) , 6.87 (d, J=8.5 Hz, 1H) , 6.93 (d, J=8.5 Hz, 1H) , 7.07 (s, 1H) , 7.28 (d, J=3.5 Hz, 1H) , 7.99 (d, J=1.7 Hz, 1H) , 8.18 (d, J=1.2 Hz, 1H) , 8.75 (d, J=1.2 Hz, 1H) , 9.35 (s, 1H) .

#### 実施例 5 2

N-ブチル-2-[5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル]チアゾール-4-カルボキサミド (化合物97)

実施例50と同様にして、実施例49で得られた2-[5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル]チアゾール-4-カルボン酸およびブチルアミンから、標記化合物(43%)を白色結晶として得た。

mp 201-205°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) : 0.92 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H) , 1.30-1.41 (m, 2H) , 1.49-1.60 (m, 2H) , 3.27 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 2H) , 3.71 (s, 3H) , 3.74 (s, 3H) , 4.72 (s, 2H) , 6.77 (dd,  $J$  = 1.7, 3.2 Hz, 1H) , 6.88 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H) , 6.97 (dd,  $J$  = 1.7, 8.3 Hz, 1H) , 7.10 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H) , 7.29 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H) , 8.00 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H) , 8.23 (s, 1H) , 8.53 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 1H) , 9.02 (s, 1H) , 9.36 (s, 1H) .

#### 実施例53

N-(tert-ブチル)-2-[5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル]チアゾール-4-カルボキサミド (化合物98)

実施例50と同様にして、実施例49で得られた2-[5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル]チアゾール-4-カルボン酸およびtert-ブチルアミンから、標記化合物(61%)を白色結晶として得た。

mp 205-209°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 3.75 (s, 3H) , 3.75 (s, 3H) , 3.90 (s, 9H) , 4.81 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 2H) , 6.62 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H) , 6.75 (dd,  $J$  = 1.8, 3.5 Hz, 1H) , 6.91 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H) , 6.95 (s, 1H) , 6.96 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H) , 7.32 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H) , 7.99 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H) , 8.16 (s, 1H) , 8.39 (s, 1H) ,

9.35 (s, 1H) .

#### 実施例 5 4

N-メチル-N-フェニル-2-[5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル]チアゾール-4-カルボキサミド (化合物 9 6)

実施例 5 0 と同様にして、実施例 4 9 で得られた 2-[5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル]チアゾール-4-カルボン酸および N-メチルアニリンから、標記化合物 (82%) を白色結晶として得た。

mp 178-181°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 3.56 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 4.81 (d, J=5.9 Hz, 2H) , 6.58 (dd, J=1.8, 3.5 Hz, 1H) , 6.63 (d, J=5.9 Hz, 1H) , 6.86 (d, J=7.8 Hz, 1H) , 6.95 (d, J=3.5 Hz, 1H) , 6.97 (d, J=7.8 Hz, 1H) , 7.21 (s, 1H) , 7.31-7.34 (m, 5H) , 7.61 (d, J=5.9 Hz, 1H) , 7.73 (s, 1H) , 8.38 (s, 1H) .

#### 実施例 5 5

N-メチル-2-[5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル]チアゾール-4-カルボキサミド (化合物 1 0 0)

実施例 5 0 と同様にして、実施例 4 9 で得られた 2-[5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル]チアゾール-4-カルボン酸およびメチルアミンから、標記化合物 (38%) を白色結晶として得た。

mp 205-208°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 2.84 (d, J=4.8 Hz, 3H) , 3.71 (s, 3H) , 3.73 (s, 3H) , 4.72 (d, J=5.9 Hz, 2H) , 6.77 (dd, J=1.7, 3.3 Hz, 1H) , 6.88 (d, J=8.3 Hz, 1H) , 6.97 (d, J=8.3 Hz, 1H) , 7.10 (s, 1H) , 7.29 (d, J=3.3 Hz,

1H), 7.99 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.54 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.35 (t, J = 5.9 Hz, 1H).

#### 実施例 5 6

N, N-ジメチル-2-[5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-8-イル]チアゾール-4-カルボキサミド (化合物 101)

実施例 50 と同様にして、実施例 49 で得られた 2-[5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-8-イル]チアゾール-4-カルボン酸およびジメチルアミンから、標記化合物 (66%) を白色結晶として得た。

mp 178-181°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 3.17 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.84 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 6.61 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 0.8, 1.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.95 (s, 1H).

#### 実施例 5 7

5-アミノ-8-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-フリル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 1)

実施例 1 で得られた 8-(2-アミノチアゾール-4-イル)-5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (2.65g, 5.9mmol) をトリフルオロメタンスルホン酸 (2.6mL, 29.5mmol) およびアニソール (4.14mL, 29.5mmol) と共にトリフルオロ酢酸 (60mL) 中、50°C で 2 時間攪拌後、15 分間還流した。室温に冷却後、反応液を水 (200mL) 中にあけ、析出した結晶を濾取した。得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 10/1 で溶出) で精製し、標記化合物 (1.37g, 78%) を白色結晶として得た。

mp >300°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 6.75 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H) , 7.12 (brs, 2H) , 7.28 (dd, J = 0.8, 3.2 Hz, 1H) , 7.53 (s, 1H) , 7.96 (dd, J = 0.8, 3.2 Hz, 1H) , 8.02 (brs, 2H) , 8.38 (s, 1H) .

#### 実施例 5 8

5-アミノ-2-(2-フリル)-8-(2-メチルチアゾール-4-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 2)

実施例 5 7と同様にして、実施例 2 で得られた 5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-(2-メチルチアゾール-4-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンから標記化合物 (69%) を白色結晶として得た。

mp 260-261°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 2.74 (s, 3H) , 6.76 (dd, J = 1.5, 3.3 Hz, 1H) , 7.32 (dd, J = 0.6, 3.3 Hz, 1H) , 7.93 (dd, J = 0.6, 1.5 Hz, 1H) , 8.15 (brs, 2H) , 8.31 (s, 1H) , 8.60 (s, 1H) .

#### 実施例 5 9

5-アミノ-8-(2-シアノメチルチアゾール-4-イル)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 3)

実施例 5 7と同様にして、実施例 3 で得られた 8-(2-シアノメチルチアゾール-4-イル)-5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンから標記化合物 (52%) を白色結晶として得た。

mp 271-273°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 4.66 (s, 2H) , 6.76 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H) , 7.32 (dd, J = 0.6, 3.2 Hz, 1H) , 7.98 (dd, J = 0.6, 1.6 Hz, 1H) , 8.24 (brs, 2H) , 8.47 (s, 1H) , 8.61 (s, 1H) .

#### 実施例 6 0



5-アミノ-2-(2-フリル)-8-[2-(4-メトキシフェノキシメチル)チアゾール-4-イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(化合物4)

実施例57と同様にして、実施例4で得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-[2-(4-メトキシフェノキシメチル)チアゾール-4-イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンから標記化合物(95%)を白色結晶として得た。

mp 104-105°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) : 3.71 (s, 3H), 5.46 (s, 2H), 6.77 (dd,  $J=1.6$ , 3.2 Hz, 1H), 6.90 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.05 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.33 (dd,  $J=0.8$ , 3.2 Hz, 1H), 7.98 (dd,  $J=0.8$ , 1.6 Hz, 1H), 8.20 (brs, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.62 (s, 1H).

#### 実施例61

5-アミノ-2-(2-フリル)-8-[2-(3-モルホリノプロピルアミノ)チアゾール-4-イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(化合物5)

実施例57と同様にして、実施例5で得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-[2-(3-モルホリノプロピルアミノ)チアゾール-4-イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンから標記化合物(95%)を白色結晶として得た。

mp 120-121°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) : 1.70-1.84 (m, 2H), 2.29-2.44 (m, 6H), 3.25-3.41 (m, 2H), 3.52-3.65 (m, 4H), 6.76 (dd,  $J=1.7$ , 3.3 Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J=0.7$ , 3.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.71 (t,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.98 (dd,  $J=0.7$ , 1.7 Hz, 1H), 8.04 (brs, 2H), 8.43 (s, 1H).

#### 実施例62

5-アミノ-8-[2-(tert-ブチルスルホニルメチル)チアゾール-4

－イル]－2－(2－フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－c] ピリミジン (化合物6)

実施例57と同様にして、実施例6で得られた8－[2－(tert-ブチルスルホニルメチル)チアゾール－4－イル]－5－(3, 4－ジメトキシベンジルアミノ)－2－(2－フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－c] ピリミジンから標記化合物 (62%) を白色結晶として得た。

mp 148－149°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 1.40 (s, 9H) , 5.09 (s, 2H) , 6.77 (dd, J=1.7, 3.1 Hz, 1H) , 7.32 (d, J=3.1 Hz, 1H) , 7.99 (d, J=1.7 Hz, 1H) , 8.22 (brs, 2H) , 8.55 (s, 1H) , 8.62 (s, 1H) .

#### 実施例63

5－アミノ－2－(2－フリル)－8－[2－(3－ピリジルアミノ)チアゾール－4－イル] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－c] ピリミジン (化合物7)

実施例57と同様にして、実施例8で得られた5－(3, 4－ジメトキシベンジルアミノ)－2－(2－フリル)－8－[2－(3－ピリジルアミノ)チアゾール－4－イル] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－c] ピリミジンから標記化合物 (52%) を白色結晶として得た。

mp >300°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 6.77 (dd, J=1.6, 3.3 Hz, 1H) , 7.32 (dd, J=1.0, 3.3 Hz, 1H) , 7.41 (dd, J=4.9, 8.2 Hz, 1H) , 7.85 (s, 1H) , 7.98 (dd, J=1.0, 1.6 Hz, 1H) , 8.14 (brs, 2H) , 8.19 (dd, J=1.2, 4.9 Hz, 1H) , 8.34 (ddd, J=1.2, 2.4, 8.2 Hz, 1H) , 8.59 (s, 1H) , 8.85 (d, J=2.4 Hz, 1H) , 10.54 (s, 1H) .

#### 実施例64

5－アミノ－2－(2－フリル)－8－(2－メチルアミノチアゾール－4－イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－c] ピリミジン (化合物9)

実施例57と同様にして、実施例11で得られた5－(3, 4－ジメトキシベ

ンジルアミノ) - 2 - (2-フリル) - 8 - (2-メチルアミノチアゾール-4-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンから標記化合物 (31%) を白色結晶として得た。

mp 255-260°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 2.90 (d, J = 4.6 Hz, 3H) , 6.75 (dd, J = 1.7, 3.4 Hz, 1H) , 7.30 (d, J = 3.4 Hz, 1H) , 7.59 (s, 1H) , 7.62 (q, J = 4.6 Hz, 1H) , 7.96 (brs, 1H) , 8.04 (brs, 2H) , 8.47 (s, 1H) .

#### 実施例 6 5

5-アミノ-2-(2-フリル)-8-[2-(イソオキサゾール-5-イル)チアゾール-4-イル] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 10)

実施例 5 7 と同様にして、実施例 1 2 で得られた 5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-[2-(イソオキサゾール-5-イル)チアゾール-4-イル] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンから標記化合物 (79%) を白色結晶として得た。

mp 170-171°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 6.78 (dd, J = 1.8, 3.7 Hz, 1H) , 7.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H) , 7.34 (d, J = 3.7 Hz, 1H) , 8.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H) , 8.32 (s, 2H) , 8.73 (s, 1H) , 8.74 (s, 1H) , 8.86 (d, J = 1.9 Hz, 1H) .

#### 実施例 6 6

5-アミノ-2-(2-フリル)-8-[2-(2-メトキシエチルアミノ)チアゾール-4-イル] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 11)

実施例 5 7 と同様にして、実施例 1 3 で得られた 5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-[2-(2-メトキシエチルアミノ)チアゾール-4-イル] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンから標記化合物 (47%) を白色結晶として得た。

mp 221–222°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 3.30 (s, 3H) , 7.43–7.62 (m, 4H) , 6.75 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H) , 7.29 (d, J = 3.3 Hz, 1H) , 7.56 (s, 1H) , 7.76 (t, J = 5.2 Hz, 1H) , 7.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H) , 8.04 (brs, 2H) , 8.45 (s, 1H) .

#### 実施例 6 7

5-アミノ-8-[2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)チアゾール-4-イル]-2-(2-フリル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 1 5)

実施例 5 7と同様にして、実施例 1 4で得られた5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-8-[2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)チアゾール-4-イル]-2-(2-フリル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジンから標記化合物 (38%) を白色結晶として得た。

mp 162–163°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 1.91–2.06 (m, 2H) , 2.74 (s, 6H) , 3.04–3.16 (m, 2H) , 3.23–3.47 (m, 2H) , 6.76 (dd, J = 1.6, 3.3 Hz, 1H) , 7.29 (d, J = 3.3 Hz, 1H) , 7.59 (s, 1H) , 7.80 (t, J = 5.4 Hz, 1H) , 7.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H) , 8.05 (brs, 2H) , 8.48 (s, 1H) .

#### 実施例 6 8

5-アミノ-2-(2-フリル)-8-(2-フェニルアミノチアゾール-4-イル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 1 7)

実施例 5 7と同様にして、実施例 1 0で得られた5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-(2-フェニルアミノチアゾール-4-イル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジンから標記化合物 (26%) を白色結晶として得た。

mp 206–207°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 6.76 (dd, J = 1.9, 3.4 Hz, 1H) , 6.98 (t, J = 7.2 Hz, 1H) , 7.31 (dd, J = 0.9, 3.4 Hz, 1H) , 7.37 (dd, J = 7.2, 8.7 Hz, 2H) , 7.74

(d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.98 (dd,  $J = 0.9, 1.9$  Hz, 1H), 8.11 (brs, 2H), 8.57 (s, 1H), 10.31 (s, 1H).

#### 実施例 69

5-アミノ-2-(2-フリル)-8-[2-(4-ヨードフェニルアミノ)チアゾール-4-イル][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 18)

実施例 57 と同様にして、実施例 9 で得られた 5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-[2-(4-ヨードフェニルアミノ)チアゾール-4-イル][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジンから標記化合物 (72%) を白色結晶として得た。

mp 228-229°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm): 6.77 (dd,  $J = 2.0, 3.6$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J = 0.6, 3.6$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.69 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.98 (dd,  $J = 0.6, 2.0$  Hz, 1H), 8.12 (brs, 2H), 8.58 (s, 1H), 10.44 (s, 1H).

#### 実施例 70

5-アミノ-8-[2-(4-ジメチルアミノフェニルアミノ)チアゾール-4-イル]-2-(2-フリル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 19)

実施例 57 と同様にして、実施例 18 で得られた 5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-8-[2-(4-ジメチルアミノフェニルアミノ)チアゾール-4-イル]-2-(2-フリル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジンから標記化合物 (61%) を白色結晶として得た。

mp 152-153°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm): 2.87 (s, 6H), 6.76 (dd,  $J = 1.8, 3.4$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.98 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.09 (brs, 2H), 8.53 (s, 1H), 9.90

(s, 1H) .

#### 実施例 7 1

5-アミノ-2-(2-フリル)-8-[2-(2-ピペリジノエチルアミノ)チアゾール-4-イル][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン(化合物 2 0)

実施例 5 7と同様にして、実施例 1 7で得られた5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-[2-(2-ピペリジノエチルアミノ)チアゾール-4-イル][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジンから標記化合物(62%)を白色結晶として得た。

mp 175-176°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 1.63-1.88 (m, 6H) , 2.90-3.08 (m, 2H) , 3.26-3.37 (m, 2H) , 3.46-3.59 (m, 2H) , 3.75-3.87 (m, 2H) , 6.75 (dd, J=1.7, 3.3 Hz, 1H) , 7.30 (d, J=3.3 Hz, 1H) , 7.66 (s, 1H) , 7.97 (d, J=1.7 Hz, 1H) , 8.23-8.44 (m, 2H) , 8.52 (s, 1H) , 10.23-10.37 (m, 1H) .

#### 実施例 7 2

5-アミノ-8-[2-アミノ-5-(3, 4-ジメトキシベンジル)チアゾール-4-イル]-2-(2-フリル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン(化合物 2 8)

実施例 5 7と同様にして、実施例 2 3で得られた8-[2-アミノ-5-(3, 4-ジメトキシベンジル)チアゾール-4-イル]-5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジンから標記化合物(68%)を白色結晶として得た。

mp 178-179°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 3.63 (s, 3H) , 3.69 (s, 3H) , 3.95 (s, 2H) , 6.71 (dd, J=1.8, 7.8 Hz, 1H) , 6.72 (dd, J=1.7, 3.2 Hz, 1H) , 6.77 (d, J=1.8 Hz, 1H) , 6.82 (d, J=7.8 Hz, 1H) , 6.82 (brs, 2H) , 7.17 (dd, J=0.8, 3.2 Hz, 1H) , 7.97 (dd, J=0.8, 1.7 Hz, 1H) , 7.97 (s, 1H) , 8.03 (brs, 2H) .

## 実施例 7 3

5-アミノ-2-(2-フリル)-8-[2-メチル-5-(3,4-ジメトキシベンジル)チアゾール-4-イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(化合物29)

実施例57と同様にして、実施例24で得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-[2-メチル-5-(3,4-ジメトキシベンジル)チアゾール-4-イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンから標記化合物(68%)を白色結晶として得た。

mp 187-188°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) : 2.61 (s, 3H) , 3.62 (s, 3H) , 3.69 (s, 3H) , 4.12 (s, 2H) , 6.72 (dd,  $J=1.6, 8.1$  Hz, 1H) , 6.72 (dd,  $J=1.8, 3.2$  Hz, 1H) , 6.77 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H) , 6.83 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H) , 7.19 (dd,  $J=0.8, 3.2$  Hz, 1H) , 7.94 (dd,  $J=0.8, 1.8$  Hz, 1H) , 8.00 (s, 1H) , 8.13 (brs, 2H) .

## 実施例 7 4

5-アミノ-8-(2,5-ジメチルチアゾール-4-イル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(化合物8)

実施例57と同様にして、実施例25で得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-8-(2,5-ジメチルチアゾール-4-イル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンから標記化合物(216mg, 74%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 2.50 (s, 3H) , 2.72 (s, 3H) , 6.06 (s, 2H) , 6.59 (dd,  $J=1.8, 3.4$  Hz, 1H) , 7.27 (dd,  $J=0.8, 3.4$  Hz, 1H) , 7.63 (dd,  $J=0.8, 1.8$  Hz, 1H) , 8.08 (s, 1H) .

## 実施例 7 5

5-アミノ-8-(2-アミノ-5-メチルチアゾール-4-イル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(化合物12)

実施例57と同様にして、実施例26で得られた8-(2-アミノ-5-メチ

ルチアゾール-4-イル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンから標記化合物(23%)を白色結晶として得た。

mp >300°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 2.21 (s, 3H) , 6.71 (dd, J=1.7, 3.3 Hz, 1H) , 6.77 (s, 2H) , 7.19 (dd, J=0.8, 3.3 Hz, 1H) , 7.91 (dd, J=1.7, 3.3 Hz, 1H) , 7.94 (s, 1H) , 7.99 (s, 2H) .

#### 実施例 7 6

5-アミノ-2-(2-フリル)-8-[5-メチル-2-(2-モルホリノエチルアミノ)チアゾール-4-イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(化合物16)

実施例 5 7と同様にして、実施例 2 7で得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-[5-メチル-2-(2-モルホリノエチルアミノ)チアゾール-4-イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンから標記化合物(定量的)を白色結晶として得た。

mp 178°C (分解)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 2.25 (s, 3H) , 3.58-3.70 (m, 12H) , 6.72 (dd, J=1.5, 3.2 Hz, 1H) , 7.20 (d, J=3.2 Hz, 1H) , 7.93 (d, J=1.5 Hz, 1H) , 8.01 (s, 1H) , 8.17 (s, 2H) , 8.27 (m, 1H) .

#### 実施例 7 7

5-アミノ-2-(2-フリル)-8-[5-メチル-2-(3-モルホリノプロピルアミノ)チアゾール-4-イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(化合物13)

実施例 5 7と同様にして、実施例 2 8で得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-[5-メチル-2-(3-モルホリノプロピルアミノ)チアゾール-4-イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンから標記化合物(59%)を白色結晶として得た。



mp 177–183°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 2.02–2.08 (m, 4H) , 2.25 (s, 3H) , 2.59–2.60 (m, 6H) , 3.15–3.28 (m, 2H) , 3.82–3.93 (m, 2H) , 6.73 (dd, J=1.8, 3.4 Hz, 1H) , 7.22 (d, J=3.4 Hz, 1H) , 7.95 (s, 1H) , 8.02 (d, J=1.8 Hz, 1H) , 8.17 (s, 2H) , 8.27 (m, 1H) .

#### 実施例 7 8

5-アミノ-2-(2-フリル)-8-[5-メチル-2-(2-ピペリジノエチルアミノ)チアゾール-4-イル][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン(化合物14)

実施例 5 7と同様にして、実施例 2 9で得られた5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-[5-メチル-2-(2-ピペリジノエチルアミノ)チアゾール-4-イル][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジンから標記化合物(89%)を白色結晶として得た。

mp 173–180°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 1.60–1.82 (m, 4H) , 2.25 (s, 3H) , 2.89–2.95 (m, 2H) , 3.31–3.43 (m, 4H) , 3.65–3.81 (m, 4H) , 6.73 (dd, J=1.7, 3.5 Hz, 1H) , 7.23 (d, J=3.5 Hz, 1H) , 7.95 (d, J=1.7 Hz, 1H) , 8.03 (s, 1H) , 8.27 (m, 1H) , 8.29 (s, 2H) .

#### 実施例 7 9

5-アミノ-8-[2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-5-メチルチアゾール-4-イル]-2-(2-フリル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン(化合物21)

実施例 5 7と同様にして、実施例 3 0で得られた5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-8-[2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-5-メチルチアゾール-4-イル]-2-(2-フリル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジンから標記化合物(88%)を白色結晶として得た。

mp 179–184°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) : 1.27–1.32 (m, 2H) , 2.02–2.14 (m, 2H) , 2.35 (s, 3H) , 2.85 (s, 3H) , 2.85 (s, 3H) , 3.16–3.37 (m, 2H) , 6.84 (dd,  $J=1.8, 3.6$  Hz, 1H) , 7.34 (dd,  $J=0.8, 3.6$  Hz, 1H) , 8.07 (dd,  $J=0.8, 1.8$  Hz, 1H) , 8.13 (s, 1H) , 8.26 (m, 1H) , 8.42 (brs, 2H) .

#### 実施例 8 0

5-アミノ-8-(5-エチル-2-メチルチアゾール-4-イル)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 3 6)

実施例 5 7と同様にして、実施例 3 1で得られた8-(5-エチル-2-メチルチアゾール-4-イル)-5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンから標記化合物 (90%) を白色結晶として得た。

mp 219–222°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 1.32 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H) , 2.75 (s, 3H) , 2.91 (q,  $J=7.5$  Hz, 3H) , 6.03 (s, 2H) , 6.60 (dd,  $J=1.8, 3.5$  Hz, 1H) , 7.27 (d,  $J=3.5$  Hz, 1H) , 7.64 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H) , 8.06 (s, 1H) .

#### 実施例 8 1

5-アミノ-8-(2-アミノ-5-エチルチアゾール-4-イル)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 3 7)

実施例 5 7と同様にして、実施例 3 2で得られた8-(2-アミノ-5-エチルチアゾール-4-イル)-5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンから標記化合物 (63%) を白色結晶として得た。

mp >300°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) : 1.14 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H) , 2.63 (q,  $J=7.4$  Hz, 3H) , 6.71 (dd,  $J=1.8, 3.5$  Hz, 1H) , 6.81 (s, 2H) , 7.17 (d,  $J=3.5$  Hz, 1H) , 7.89 (s, 1H) , 7.93 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H) , 8.00 (s, 2H) .

#### 実施例 8 2

5-アミノ-2-(2-フリル)-8-(5-イソプロピル-2-メチルチアゾール-4-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 26)

実施例 57と同様にして、実施例 33で得られた5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-(5-イソプロピル-2-メチルチアゾール-4-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンから標記化合物 (83%) を白色結晶として得た。

mp 242-244°C

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 1.38 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H) , 1.38 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H) , 2.79 (s, 3H) , 3.39-3.44 (m, 1H) , 6.12 (s, 2H) , 6.64 (dd,  $J=1.6, 3.2$  Hz, 1H) , 7.30 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H) , 7.68 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H) , 8.09 (s, 1H) .

#### 実施例 83

5-アミノ-8-(2-アミノ-5-イソプロピルチアゾール-4-イル)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 24)

実施例 57と同様にして、実施例 34で得られた8-(2-アミノ-5-イソプロピルチアゾール-4-イル)-5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンから標記化合物 (92%) を白色結晶として得た。

mp 246-247°C

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , ppm) : 0.97 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H) , 0.97 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H) , 2.16-2.20 (m, 1H) , 6.75 (dd,  $J=1.8, 3.6$  Hz, 1H) , 6.84 (s, 2H) , 7.24 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H) , 7.98 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H) , 8.02 (s, 2H) , 8.49 (s, 1H) .

#### 実施例 84

5-アミノ-2-(2-フリル)-8-(2-メチル-5-フェニルチアゾール-4-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 27)

実施例 57と同様にして、実施例 35で得られた5-(3, 4-ジメトキシベ

ンジルアミノ) - 2 - (2-フリル) - 8 - (2-メチル-5-フェニルチアゾール-4-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンから標記化合物 (定量的) を白色結晶として得た。

mp 239-241°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 2.80 (s, 3H) , 6.01 (s, 2H) , 6.54 (dd, J = 1.7, 3.1 Hz, 1H) , 7.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H) , 7.23-7.31 (m, 5H) , 7.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H) , 7.81 (s, 1H) .

#### 実施例 8 5

5-アミノ-8-(2-アミノ-5-フェニルチアゾール-4-イル)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 2 2)

実施例 5 7 と同様にして、実施例 3 6 で得られた 8-(2-アミノ-5-フェニルチアゾール-4-イル)-5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンから標記化合物 (48%) を白色結晶として得た。

mp >300°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 6.74 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H) , 6.85 (s, 2H) , 7.08 (d, J = 3.3 Hz, 1H) , 7.17-7.26 (m, 5H) , 7.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H) , 8.11 (s, 2H) , 8.38 (s, 1H) .

#### 実施例 8 6

5-アミノ-8-(5-ベンジル-2-メチルチアゾール-4-イル)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 2 3)

実施例 5 7 と同様にして、実施例 3 7 で得られた 8-(5-ベンジル-2-メチルチアゾール-4-イル)-5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンから標記化合物 (80%) を白色結晶として得た。

mp 211-214°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 2.69 (s, 3H) , 4.25 (s, 2H) , 6.12 (s, 2H) , 6.56

(dd,  $J=1.7, 3.3$  Hz, 1H) , 7.21–7.26 (m, 6H) , 7.62 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H) , 8.08 (s, 1H) .

#### 実施例 87

5-アミノ-8-(2-アミノ-5-ベンジルチアゾール-4-イル)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 25)

実施例 57と同様にして、実施例 38で得られた 8-(2-アミノ-5-ベンジルチアゾール-4-イル)-5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンから標記化合物 (27%) を白色結晶として得た。

mp 257–262°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) : 4.03 (s, 2H) , 6.70 (dd,  $J=1.8, 3.6$  Hz, 1H) , 6.84 (s, 2H) , 7.12 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H) , 7.16–7.25 (m, 6H) , 7.94 (s, 1H) , 8.02 (s, 2H) .

#### 実施例 88

5-アミノ-2-(2-フリル)-8-[5-(4-メトキシベンジル)-2-メチルチアゾール-4-イル] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 33)

実施例 57と同様にして、実施例 39で得られた 5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-[5-(4-メトキシベンジル)-2-メチルチアゾール-4-イル] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンから標記化合物 (85%) を白色結晶として得た。

mp 202–205°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 2.69 (s, 3H) , 3.78 (s, 3H) , 4.18 (s, 2H) , 6.15 (s, 2H) , 6.58 (dd,  $J=1.8, 3.5$  Hz, 1H) , 6.82 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H) , 7.15 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H) , 7.24 (d,  $J=3.5$  Hz, 1H) , 7.63 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H) , 8.09 (s, 1H) .

#### 実施例 89

5-アミノ-8-[2-アミノ-5-(4-メトキシベンジル)チアゾール-4-イル]-2-(2-フリル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物32)

実施例57と同様にして実施例40で得られた8-[2-アミノ-5-(4-メトキシベンジル)チアゾール-4-イル]-5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジンから標記化合物(49%)を白色結晶として得た。

mp 274-277°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) : 3.70 (s, 3H) , 3.96 (s, 2H) , 6.15 (s, 2H) , 6.72 (dd, J=1.7, 3.3 Hz, 1H) , 6.82 (d, J=8.4 Hz, 2H) , 6.83 (d, J=3.3 Hz, 1H) , 7.15 (d, J=8.4 Hz, 2H) , 7.15 (d, J=1.7 Hz, 1H) , 7.94 (s, 1H) , 8.03 (s, 2H) .

実施例90

5-アミノ-8-[5-(4-フルオロベンジル)-2-メチルチアゾール-4-イル]-2-(2-フリル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物39)

実施例57と同様にして、実施例41で得られた5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-8-[5-(4-フルオロベンジル)-2-メチルチアゾール-4-イル]-2-(2-フリル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジンから標記化合物(75%)を白色結晶として得た。

mp 232-235°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 2.69 (s, 3H) , 4.22 (s, 2H) , 6.03 (s, 2H) , 6.58 (dd, J=1.8, 3.5 Hz, 1H) , 6.96 (dd, J=7.6, 7.6 Hz, 2H) , 7.18 (d, J=3.5 Hz, 1H) , 7.20 (dd, J=7.6, 7.6 Hz, 2H) , 7.62 (d, J=1.8 Hz, 1H) , 8.10 (s, 1H) .

実施例91

5-アミノ-8-[2-アミノ-5-(4-フルオロベンジル)チアゾール-4-イル]-2-(2-フリル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミ

## ジン (化合物 40)

実施例 57 と同様にして、実施例 42 で得られた 8- [2-アミノ-5-(4-フルオロベンジル) チアゾール-4-イル] -5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ) -2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンから標記化合物 (99%) を白色結晶として得た。

mp 270-271°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 4.02 (s, 2H) , 6.70 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H) , 6.87 (s, 2H) , 7.08 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 2H) , 7.11 (d, J = 3.3 Hz, 1H) , 7.28 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 2H) , 7.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H) , 7.94 (s, 1H) , 8.03 (s, 2H) .

## 実施例 92

5-アミノ-8- [5-(3, 4-ジメトキシベンジル) -2-(3-モルホリノプロピルアミノ) チアゾール-4-イル] -2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 38)

実施例 57 と同様にして、実施例 43 で得られた 5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ) -8- [5-(3, 4-ジメトキシベンジル) -2-(3-モルホリノプロピルアミノ) チアゾール-4-イル] -2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンから標記化合物 (77%) を白色結晶として得た。

mp 106-111°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 1.84 (t, J = 6.3 Hz, 2H) , 2.51 (t, J = 4.6 Hz, 4H) , 2.52 (t, J = 6.3 Hz, 2H) , 3.35-3.39 (m, 2H) , 3.75 (t, J = 4.6 Hz, 4H) , 3.85 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 4.11 (s, 2H) , 6.07 (s, 2H) , 6.19 (brs, 1H) , 6.60 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H) , 6.80-6.82 (m, 3H) , 7.25 (d, J = 3.5 Hz, 1H) , 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H) , 8.12 (s, 1H) .

## 実施例 93

5-アミノ-2-(2-フリル) -8-(2-メチル-5-フェネチルチアゾール

ル-4-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 31)

実施例 57 と同様にして、実施例 44 で得られた 5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-8-(2-メチル-5-フェネチルチアゾール-4-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンから標記化合物 (65%) を白色結晶として得た。

mp 208-210°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 2.72 (s, 3H) , 2.98 (t, J=7.7 Hz, 2H) , 3.21 (t, J=7.7 Hz, 2H) , 5.99 (s, 2H) , 6.57 (dd, J=1.7, 3.5 Hz, 1H) , 7.06-7.21 (m, 5H) , 7.23 (d, J=3.5 Hz, 1H) , 7.63 (d, J=1.7 Hz, 2H) , 7.86 (s, 1H) .

#### 実施例 94

5-アミノ-8-(2-アミノ-5-フェネチルチアゾール-4-イル)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 30)

実施例 57 と同様にして、実施例 45 で得られた 8-(2-アミノ-5-フェネチルチアゾール-4-イル)-5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンから標記化合物 (46%) を白色結晶として得た。

mp >300°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 2.88 (t, J=7.4 Hz, 2H) , 2.91 (t, J=7.4 Hz, 2H) , 6.70 (dd, J=1.7, 3.3 Hz, 1H) , 6.83 (s, 2H) , 7.08-7.13 (m, 5H) , 7.15 (d, J=3.3 Hz, 1H) , 7.72 (d, J=1.7 Hz, 1H) , 7.93 (s, 1H) , 7.99 (s, 2H) .

#### 実施例 95

5-アミノ-8-[5-(3, 4-ジメトキシフェネチル)-2-メチルチアゾール-4-イル]-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 35)

実施例 57 と同様にして、実施例 46 で得られた 5-(3, 4-ジメトキシベ



ンジルアミノ) - 8 - [5 - (3, 4 - ジメトキシフェネチル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - イル] - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジンから標記化合物 (68%) を白色結晶として得た。

mp 164 - 166°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 2.64 (s, 3H) , 2.84 (t, J = 7.6 Hz, 2H) , 3.09 (t, J = 7.6 Hz, 2H) , 3.52 (s, 3H) , 3.66 (s, 3H) , 6.59 (d, J = 8.3 Hz, 2H) , 6.70 (s, 1H) , 6.72 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H) , 7.18 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H) , 7.85 (s, 1H) , 7.94 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H) , 8.11 (s, 2H) .

#### 実施例 9 6

5 - アミノ - 8 - [2 - アミノ - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェネチル) チアゾール - 4 - イル] - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン (化合物 3 4)

実施例 5 7 と同様にして、実施例 4 7 で得られた 8 - [2 - アミノ - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェネチル) チアゾール - 4 - イル] - 5 - (3, 4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジンから標記化合物 (94%) を白色結晶として得た。

mp 215 - 220°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 2.81 (t, J = 7.6 Hz, 2H) , 2.89 (t, J = 7.6 Hz, 2H) , 3.53 (s, 3H) , 3.66 (s, 3H) , 6.59 (d, J = 8.3 Hz, 2H) , 6.70 (s, 1H) , 6.71 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H) , 6.82 (s, 2H) , 7.18 (d, J = 3.5 Hz, 1H) , 7.76 (s, 1H) , 7.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H) , 7.99 (s, 2H) .

#### 実施例 9 7

N - フェニル - 2 - [5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] チアゾール - 4 - カルボキサミド (化合物 8 8)

実施例 5 7 と同様にして、実施例 5 0 で得られた N - フェニル - 2 - [5 - (3, 4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾ

ロ [1, 5-c] ピリミジン-8-イル] チアゾール-4-カルボキサミドから標記化合物 (89%) を白色結晶として得た。

mp >300°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) : 6.78 (dd, J = 1.6, 3.4 Hz, 1H) , 7.14 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 2H) , 7.30 (dd, J = 0.8, 3.4 Hz, 1H) , 7.39 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H) , 7.88 (d, J = 7.7 Hz, 2H) , 8.00 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H) , 8.45 (s, 1H) , 8.61 (brs, 2H) , 9.15 (s, 1H) , 10.27 (s, 1H) .

#### 実施例 9 8

N-メチル-N-フェニル-2-[5-アミノ-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-8-イル] チアゾール-4-カルボキサミド (化合物 8 9)

実施例 5 7 と同様にして、実施例 5 4 で得られた N-メチル-N-フェニル-2-[5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-8-イル] チアゾール-4-カルボキサミドから標記化合物 (定量的) を白色結晶として得た。

mp 140-142°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 3.54 (s, 3H) , 6.09 (s, 2H) , 6.60 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H) , 7.19 (d, J = 3.5 Hz, 1H) , 7.28-7.35 (m, 5H) , 7.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H) , 7.79 (s, 1H) , 8.22 (s, 1H) .

#### 実施例 9 9

N-ブチル-2-[5-アミノ-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-8-イル] チアゾール-4-カルボキサミド (化合物 9 0)

実施例 5 7 と同様にして、実施例 5 2 で得られた N-ブチル-2-[5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-8-イル] チアゾール-4-カルボキサミドから標記化合物 (73%) を白色結晶として得た。

mp 127–128°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) : 1.01–1.05 (m, 3H) , 1.41–1.49 (m, 2H) , 1.63–1.69 (m, 2H) , 3.37–3.44 (m, 2H) , 6.88 (dd,  $J=1.7, 3.3$  Hz, 1H) , 7.40 (dd,  $J=1.0, 3.3$  Hz, 1H) , 8.10 (dd,  $J=1.0, 1.7$  Hz, 1H) , 8.34 (d,  $J=1.3$  Hz, 1H) , 8.60 (s, 2H) , 8.68 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H) , 9.07 (d,  $J=1.3$  Hz, 1H) .

#### 実施例 100

N-(tert-ブチル)-2-[5-アミノ-2-(2-フリル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-8-イル]チアゾール-4-カルボキサミド (化合物 91)

実施例 57と同様にして、実施例 53で得られたN-(tert-ブチル)-2-[5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-8-イル]チアゾール-4-カルボキサミドから標記化合物 (15%) を白色結晶として得た。

mp 276–278°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) : 3.90 (s, 9H) , 6.77 (dd,  $J=1.8, 3.5$  Hz, 1H) , 7.28 (d,  $J=3.5$  Hz, 1H) , 8.00 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H) , 8.23 (s, 1H) , 8.44 (s, 1H) , 8.57 (brs, 2H) , 8.94 (s, 1H) .

#### 実施例 101

{2-[5-アミノ-2-(2-フリル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-8-イル]チアゾール-4-イル} モルホリノメタノン (化合物 92)

実施例 57と同様にして、実施例 51で得られた{2-[5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-8-イル]チアゾール-4-イル} モルホリノメタノンから標記化合物 (74%) を白色結晶として得た。

mp 245–247°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) : 3.64–3.68 (m, 6H) , 3.82–3.89 (m, 2H) , 6.76

(dd,  $J=1.8, 3.6$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.59 (brs, 2H), 8.71 (s, 1H).

#### 実施例 102

N-メチル-2-[5-アミノ-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-8-イル] チアゾール-4-カルボキサミド (化合物 93)

実施例 57 と同様にして、実施例 55 で得られた N-メチル-2-[5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-8-イル] チアゾール-4-カルボキサミドから標記化合物 (81%) を白色結晶として得た。

mp  $>300^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm): 2.83 (d,  $J=5.0$  Hz, 3H), 6.76 (dd,  $J=1.8, 3.4$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J=3.4$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.57 (q,  $J=5.0$  Hz, 1H), 8.93 (s, 1H).

#### 実施例 103

N, N-ジメチル-2-[5-アミノ-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-8-イル] チアゾール-4-カルボキサミド (化合物 94)

実施例 57 と同様にして、実施例 56 で得られた N, N-ジメチル-2-[5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-8-イル] チアゾール-4-カルボキサミドから標記化合物 (70%) を白色結晶として得た。

mp  $272-274^{\circ}\text{C}$

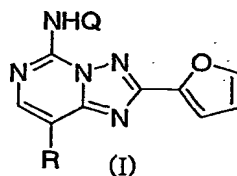
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm): 3.18 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 6.20 (s, 2H), 6.64 (dd,  $J=1.8; 3.4$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J=3.4$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.89 (s, 1H).

産業上の利用可能性

本発明により、アデノシン $A_{2A}$ 受容体および／またはアデノシン $A_3$ 受容体拮抗作用を有し、アデノシン $A_{2A}$ 受容体および／またはアデノシン $A_3$ 受容体の機能亢進に由来する各種疾患（例えばパーキンソン病、アルツハイマー病、うつ病、糖尿病、脳梗塞もしくは心筋梗塞等の虚血性疾患、または各種炎症性もしくはアレルギー性疾患等）に対する治療または予防に有用な 8-チアゾリル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩が提供される。

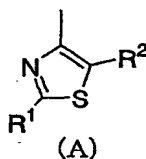
## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)

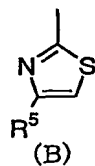


(式中、Qは水素または3,4-ジメトキシベンジルを表し、Rは置換もしくは非置換のチアゾリルを表す)で表される8-チアゾリル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

## 2. Rが一般式 (A)



[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環基、または-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、または置換もしくは非置換の複素環基を表すか、またはR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)を表す] または一般式 (B)



[式中、R<sup>5</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、または-CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (式中、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、または置換もしくは非置換の複

素環基を表すか、 $R^6$ と $R^7$ が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)を表す]で表される請求の範囲1記載の8-チアゾリル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

3.  $R$ が一般式(A)で表される請求の範囲2記載の8-チアゾリル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

4.  $R$ が一般式(B)で表される請求の範囲2記載の8-チアゾリル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

5.  $R^1$ が置換もしくは非置換の低級アルキルまたは $-NR^3R^4$ (式中、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ前記と同義である)である請求の範囲3記載の8-チアゾリル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

6.  $R^1$ が $-NR^3R^4$ であり、 $R^3$ および $R^4$ が同一または異なって水素、または置換もしくは非置換の低級アルキルである請求の範囲3記載の8-チアゾリル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

7.  $R^2$ が水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルである請求の範囲3、5または6に記載の8-チアゾリル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

8.  $R^2$ が水素である請求の範囲3、5または6に記載の8-チアゾリル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

9.  $Q$ が水素である請求の範囲1~8のいずれかに記載の8-チアゾリル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容

される塩。

10. 請求の範囲1～9のいずれかに記載の8-チアゾリル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

11. 請求の範囲1～9のいずれかに記載の8-チアゾリル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するパーキンソン病治療剤。

12. 請求の範囲1～9のいずれかに記載の8-チアゾリル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するうつ病治療剤。

13. 請求の範囲1～9のいずれかに記載の8-チアゾリル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するアデノシン $A_{2A}$ 受容体および/またはアデノシン $A_3$ 受容体の機能亢進に由来する各種疾患の治療剤および/または予防剤。

14. アデノシン $A_{2A}$ 受容体および/またはアデノシン $A_3$ 受容体の機能亢進に由来する各種疾患の治療剤および/または予防剤の製造のための請求の範囲1～9のいずれかに記載の8-チアゾリル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

15. パーキンソン病治療剤の製造のための請求の範囲1～9のいずれかに記載の8-チアゾリル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

16. うつ病治療剤の製造のための請求の範囲1～9のいずれかに記載の8-チアゾリル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

17. 請求の範囲1～9のいずれかに記載の8-チアゾリル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするアデノシン $A_{2A}$ 受容体および/またはアデノ



シンA<sub>3</sub>受容体の機能亢進に由来する各種疾患の治療および／または予防方法。

18. 請求の範囲1～9のいずれかに記載の8-チアゾリル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするパーキンソン病の治療方法。

19. 請求の範囲1～9のいずれかに記載の8-チアゾリル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするうつ病の治療方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03097

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D487/04, A61K31/519, A61P3/10, 9/10, 25/16, 25/24,  
25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D487/04, A61K31/519

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98/42711 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 01 October, 1998 (01.10.98), & AU 6422198 A & EP 976753 A1 & US 6222035 A	1-16
A	WO 00/17201 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 30 March, 2000 (30.03.00), & AU 5757999 A & NO 20011417 A & EP 1116722 A1	1-16
A	WO 95/03806 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 09 February, 1995 (09.02.95), & AU 7237294 A & CA 2144330 A & EP 666079 A1 & US 5565460 A	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance"E" earlier document but published on or after the international filing  
date"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed"T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 May, 2002 (31.05.02)

Date of mailing of the international search report

18 June, 2002 (18.06.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03097

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/35147 A1 (Eisai Co., Ltd.), 15 July, 1999 (15.07.99), & AU 1688599 A & JP 11-263789 A & EP 1054012 A1	1-16

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03097

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17-19  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 17-19 pertain to a method for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int Cl <sup>7</sup> C07D487/04, A61K31/519, A61P3/10, 9/10, 25/16, 25/24, 25/28		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int Cl <sup>7</sup> C07D487/04, A61K31/519		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 98/42711 A1 (協和醗酵工業株式会社) 1998. 10. 01 & AU 6422198 A & EP 976753 A1 & US 6222035 A	1-16
A	WO 00/17201 A1 (協和醗酵工業株式会社) 2000. 03. 30 & AU 5757999 A & NO 20011417 A & EP 1116722 A1	1-16
A	WO 95/03806 A1 (協和醗酵工業株式会社) 1995. 02. 09 & AU 7237294 A & CA 2144330 A & EP 666079 A1 & US 5565460 A	1-16
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 31. 05. 02	国際調査報告の発送日 18.06.02	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 胡田 尚則 電話番号 03-3581-1101 内線 3491	4 P 7918

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 99/35147 A1 (エーザイ株式会社) 1999.07.15 & AU 1688599 A & JP 11-263789 A & EP 1054012 A1	1-16

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 17-19 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲17-19に係る発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**